

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

*Atezolizumab (Tecentriq<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

**Modul 4 A**

*Zur Behandlung von Patienten mit einem lokal  
fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen  
Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorheriger  
Chemotherapie*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>13</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>17</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	38
4.2.1 Fragestellung.....	38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	42
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	44
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	44
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	46
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	50
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	51
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	61
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	70
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.....	74
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	76
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	78
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	95
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	96
4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT.....	97
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	97
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT.....	107
4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT.....	111
4.3.1.3.1.4 Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – RCT....	118
4.3.1.3.1.5 Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 – RCT .	129

4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT.....	141
4.3.1.3.1.7	Verträglichkeit – RCT .....	149
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	166
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	192
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	204
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	204
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	204
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	204
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	205
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	205
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	207
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	208
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	208
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	208
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	209
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	209
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	210
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	210
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	211
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	211
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	211
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	211
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	212
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	212
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	213
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	213
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	215
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	223
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	224
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	224
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	224
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	224
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	225
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	226
4.7	Referenzliste.....	226
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>239</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>244</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>248</b>

**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 249**  
**Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ..... 291**  
**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ..... 314**

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien .....	20
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus der RCT GO28915 (OAK) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (für die Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitte).....	28
Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) aus GO28915 (OAK) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	35
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien .....	43
Tabelle 4-5: Darstellung der Häufigkeiten von Zentren, Ländern und Regionen in den Kategorien gesamt, weniger als zehn Patienten bzw. gleich oder mehr als zehn Patienten ....	66
Tabelle 4-6: Anzahl der berechneten Interaktionstests .....	68
Tabelle 4-7: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei verschiedenen, gegebenen Signifikanzniveaus .....	69
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	81
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	82
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Expressionsstatus, GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	83
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer [Monate, GO28915 [OAK], Safety-Population, primäre Analysepopulation) .....	84
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, sekundäre Analysepopulation) .....	84

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, GO28915 [OAK], ITT-Population, sekundäre Analysepopulation) .....	85
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Expressionsstatus, GO28915 [OAK], ITT-Population, sekundäre Analysepopulation) .....	86
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer [Monate], GO28915 [OAK], Safety-Population, sekundäre Analysepopulation) .....	87
Tabelle 4-22: Überblick über die im Dossier untersuchten Endpunkte und Datenschnitte der Studie GO28915 (OAK) .....	92
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Teil 1 .....	96
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Teil 2.....	96
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	98
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-28: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	100
Tabelle 4-29: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben.....	108
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-31: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	109
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Tumoransprechen.....	113
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	115
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 .....	119
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-37: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation).....	121
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte zu einer	

oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	122
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 .....	130
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	131
Tabelle 4-41: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC QLQ-LC13 (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	132
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	133
Tabelle 4-43: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30.....	142
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation,) .....	144
Tabelle 4-46: Operationalisierung der Verträglichkeit .....	150
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	152
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population, sekundäre Analysepopulation) .....	153
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad $\geq 3$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population, sekundäre Analysepopulation).....	154
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population, sekundäre Analysepopulation) .....	157
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population, sekundäre Analysepopulation) .....	158
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, des Gastrointestinaltrakts und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population, sekundäre Analysepopulation) .....	162

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population, sekundäre Analysepopulation) .....	164
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population) .....	165
Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	174
Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	174
Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	177
Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Fatigue (Erschöpfung) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	177
Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	178
Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	179
Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Diarrhoe (Durchfall) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	179
Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Bluthusten des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	180
Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	180
Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	181
Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	181



Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	183
Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	183
Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	184
Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	185
Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation) .....	185
Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population).....	186
Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad $\geq 3$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population).....	186
Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population).....	187
Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population).....	188
Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population).....	188
Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population .....	189
Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population .....	189
Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population .....	190
Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit peripheren Ödemen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population..	190

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit verringerte Anzahl an neutrophilen Granulozyten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population.....	191
Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit Myalgie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population.....	191
Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit peripherer Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population.....	192
Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit Periphere sensorische Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population.....	192
Tabelle 4-84: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus der RCT GO28915 (OAK) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (für die Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitte).....	200
Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	205
Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	205
Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	206
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	206
Tabelle 4-89: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	207
Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	209
Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	209
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	210
Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	212
Tabelle 4-94: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) aus GO28915 (OAK) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	221
Tabelle 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	224
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GO28915 (OAK).....	291
Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GO28915 (OAK).....	315

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*n=3: Summe aus n=1 Lancet Publikation OAK-Studie plus n=2 zugehörige Errata).....	76
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	101
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (Patienten mit plattenepithelialer Histologie, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall .....	102
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall .....	103
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (Patienten mit TC1/2/3- oder IC1/2/3, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall .....	104
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (Patienten mit TC0 und IC0; primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	105
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation).....	110
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Dauer des Ansprechens der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (primäre Analysepopulation) .....	116
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Fatigue (Erschöpfung) des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	124
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	124
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall .....	125
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	125
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	126

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	126
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	127
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Diarrhoe (Durchfall) des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	127
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	135
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-LC13 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	135
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Bluthusten des EORTC QLQ-LC13 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	136
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	136
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	137
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen (andere) des EORTC QLQ-LC13 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	137
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Mundschmerzen des EORTC QLQ-LC13 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	138
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schluckbeschwerden des EORTC QLQ-LC13 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	138
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	139
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	139

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	145
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	145
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	146
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	146
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	147
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	147
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad $\geq 3$ der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (Safety-Population, sekundäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall .....	155
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (Safety-Population, sekundäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall.....	158
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (Safety-Population, sekundäre Analysepopulation) CI: Konfidenzintervall .....	159
Abbildung 37: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie GO28915 (OAK) (primäre Analysepopulation) .....	312
Abbildung 38: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie GO28915 (OAK) (sekundäre Analysepopulation) .....	313

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Gesamtzahl Neutrophile Granulozyten (Absolute Neutrophil Count)
aPTT	Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (activated Partial Thromboplastin Time)
ARD	Absolute Risikodifferenz
AST	Aspartataminotransferase
BSC	Best-Supportive-Care
CD137	Cluster of Differentiation 137
CI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CR	Vollständiges Tumoransprechen (Complete Response)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4)
CTP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Trial Protocol)
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EML4	Echinoderm Microtubule Associated Protein Like 4
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC QLQ-LC13	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
EQ-5D-3L	EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IC	Immunzelle (Immune Cell)
ICH	International Conference on Harmonization
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
INN	International Non-proprietary Name
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
IxRS	Interactive Web/Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma-Gen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NCI	National Cancer Institut
NE	Nicht berechenbar

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
Pat.	Patienten
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free-Survival)
PK	Pharmakokinetik
PP	Per-Protocol
PR	Partielles Tumoransprechen (Partial Response)
PRO	Patient Reported Outcome
rand.	Randomisiert
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SOP	Standard Operating Procedure
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TC	Tumorzellen (Tumor Cell)
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
TIR	Zeitspanne des Ansprechens (Time In Response)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TTD	Zeit bis zur Verschlechterung (Time To Deterioration)
TTOR	Zeit bis zum Auftreten eines Tumoransprechens (Time To Onset of Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Mit Atezolizumab steht Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) erstmalig eine anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)-Therapie als neue Behandlungsoption zur Verfügung, welche die Prognose ihrer Erkrankung verbessern kann.

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

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Atezolizumab zur Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu bewerten?

Die Wahl der zVT entspricht folgenden durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nach Patientenpopulationen festgelegten zVT:

- 1) Docetaxel für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab (kurz: Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie) angezeigt ist.
- 2) Best-Supportive-Care (BSC) für Patienten, für die keine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie angezeigt ist.

Die Bewertung basiert auf den Daten aus einer randomisierten, kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Folgende patientenrelevante Endpunkte waren Gegenstand der Untersuchungen:

##### ***Mortalität:***

- Gesamtüberleben

##### ***Morbidität:***

- Progressionsfreies Überleben
- Tumoransprechen (objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens)
- Symptomatik anhand der Items des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)
- Symptomatik anhand der Items des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module (EORTC QLQ-LC13)

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

**Verträglichkeit**

- Patienten mit unerwünschten Ereignissen
- Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad  $\geq 3$  inkl. der separaten Darstellung der CTCAE-Grade 3, 4 und 5
- Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen
- Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses
- Patienten mit immunvermittelten unerwünschten Ereignissen
- Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit Unterschied  $\geq 5\%$  zwischen den Behandlungsarmen

**Datenquellen**

Nach sorgfältiger Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche und der Ergebnisse der Studienregistersuche wurde die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab anhand der Zulassungsstudie GO28915 (OAK) vorgenommen, die einen direkten Vergleich mit der zVT Docetaxel erlaubt. Für diese multinationale, multizentrische, randomisierte, offene und aktivkontrollierte Phase-III-Studie lagen das Studienprotokoll, der klinische Studienbericht (CSR) für die primäre Analyse (Datenschnitt 7. Juli 2016) und weitere Auswertungen (siehe auch Tabelle 4-22) vor. In der Studie GO28915 (OAK) wurden für die präspezifizierte primäre Analysepopulation 850 Patienten und für die sekundäre Analysepopulation 1.225 erwachsene Patienten mit Zuteilungsverhältnis 1:1 entweder dem Atezolizumab-Arm (alle 21  $[\pm 3]$  Tage 1.200 mg Atezolizumab intravenös) oder dem Docetaxel-Arm (Anfangsdosis: 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel intravenös; in den darauffolgenden 21-tägigen Zyklen war eine Dosisanpassung nach Angabe der lokalen Fachinformation gestattet) randomisiert zugeordnet. Für einen Vergleich von Atezolizumab mit BSC konnten keine geeigneten Studien identifiziert werden.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien

		<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
Patientenpopulation	E1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	A1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Karzinome oder Stadien</li> <li>• Patienten ohne vorherige Chemotherapie</li> </ul>
Intervention	E2	Einsatz des Wirkstoffes Atezolizumab 1.200 mg (zugelassene Dosierung und Formulierung) (Tecentriq, RG 7446, MPDL 3280a, Ro 5541267)	A2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit anderen Therapeutika</li> <li>• Einsatz von Atezolizumab in Kombinationstherapie sowie</li> <li>• in anderen als der zugelassenen Dosierung und Formulierung</li> </ul>
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	<p>Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie)</li> </ul> <p>Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BSC<sup>a</sup></li> </ul>	A3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Interventionen</li> <li>• Nicht zulassungskonforme Anwendung der Wirkstoffe</li> </ul>
Endpunkte	E4	<p>Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E5	RCT	A5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Studientypen, die keine RCT sind</li> <li>• Tierexperimentelle Studien</li> <li>• Case Reports</li> </ul>
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	

		<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, Synopsen oder Studienberichte	A7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen</li> <li>• Review Artikel</li> <li>• Conference Abstracts, Poster, Studienregister-eintrag auf welchem keine Ergebnisse verfügbar sind</li> </ul>
<p><sup>a</sup> Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best-Supportive-Care, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studie wurde anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht und aus der Vollpublikation vorgenommen. Dabei wurde in zwei Schritten vorgegangen: Zunächst wurden die bewertungsrelevanten Studiencharakteristika, im zweiten Schritt dann darauf basierend die Bewertung des Verzerrungspotenzials (sowohl studien- als auch endpunktbezogen) anhand der vorgegebenen Bewertungsbögen extrahiert und dargestellt. Dabei entsprachen die zur Bewertung herangezogenen Kriterien den Vorgaben in der Verfahrensordnung.

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

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wird die multinationale, multizentrische, randomisierte, offene Studie GO28915 (OAK) herangezogen. Diese aktivkontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel wurde zunächst mit dem Einschluss von 850 Patienten geplant.

Eine Interimanalyse (Datenschnitt: 30. Januar 2015) der Phase-II-Studie GO28753 (POPLAR) zeigte für Patienten mit hoher PD-L1-Expression der Tumor- und Immunzellen (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  der Tumorzellen oder  $\geq 10\%$  der Immunzellen [TC3 oder IC3]) den größten Behandlungsvorteil bezüglich des Gesamtüberlebens. Deshalb wurde die Patientenzahl der Phase-III-Studie GO28915 (OAK) auf ungefähr 1.100 (maximal 1.300) erhöht. So sollte sichergestellt werden, dass bei einer angenommenen Prävalenz der TC3- bzw. IC3-Patienten von 20% mindestens 220 Patienten mit hoher PD-L1-Expression an der

Studie GO28915 (OAK) teilnehmen. Weitere Evidenz aus der später folgenden primären Analyse (Datenschnitt: 8. Mai 2015) der Phase-II-Studie GO28753 (POPLAR) zeigte jedoch, dass sich der Behandlungsvorteil von Atezolizumab nicht auf IC3- oder TC3-Patienten beschränkt. In der gesamten Patientenpopulation, einschließlich der Patienten mit noch fehlender oder schwach ausgeprägter PD-L1-Expression (PD-L1-Expression <1% [TC0 und IC0]), wurde ein signifikanter Überlebensvorteil festgestellt.

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde die primäre Analyse (Datenschnitt: 7. Juli 2016) der Studie GO28915 (OAK) mit den ursprünglich geplanten 850 Patienten (primäre Analysepopulation) durchgeführt. Dies stellt auch den Zeitpunkt der konfirmatorischen Auswertung der Studie GO28915 (OAK) dar und ist entsprechend die Hauptanalyse des vorliegenden Dossiers für alle Wirksamkeitsparameter sowie für die Lebensqualität. Für die Analyse der Verträglichkeit werden die Ergebnisse der Safety-Population (N=1.187) der 1.225 insgesamt eingeschlossenen Patienten (sekundäre Analysepopulation) zum sekundären Analysezeitpunkt (Datenschnitt: 23. Januar 2017) als Hauptanalyse betrachtet, da die kumulative Evidenz bei der Betrachtung der Verträglichkeit entscheidend ist, um gegebenenfalls auch seltene Ereignisse zu erfassen. Eine zusammenfassende Übersicht über die Datenschnitte der Studie GO28915 (OAK), die entsprechenden Analysepopulationen sowie die Definition der Hauptanalyse nach Endpunkten ist in Tabelle 4-22 dargestellt.

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Für die **primäre Analysepopulation** (Hauptanalyse) zeigte sich ein statistisch signifikanter **Überlebensvorteil** zugunsten von Atezolizumab (Hazard Ratio [HR] 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 0,73 [0,62; 0,87],  $p=0,0003$ ). Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab-Arm 13,8 Monate und im Docetaxel-Arm 9,6 Monate. Dies entspricht einer 4,2-monatigen Verlängerung des Überlebens unter einer Atezolizumab-Therapie. Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel konnte auch unabhängig von der vorliegenden Histologie gezeigt werden. In den klinisch relevanten Subgruppen mit nicht-plattenepithelialer Histologie sowie plattenepithelialer Histologie betrug das HR [95%-KI]: 0,73 [0,60; 0,89],  $p=0,0015$  bzw. HR [95%-KI]: 0,73 [0,54; 0,98],  $p=0,0383$ . Als Besonderheit von Atezolizumab zeigte sich der Überlebensvorteil im Vergleich zu Docetaxel unabhängig von der PD-L1-Expression. Auch bei Patienten mit nicht/gering nachweisbarer PD-L1-Expression besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Atezolizumab (TC0 und IC0: HR [95%-KI]: 0,75 [0,59; 0,96],  $p=0,0215$ ).

Für die **Follow-up primäre Analysepopulation** (Sensitivitätsanalyse, Ergebnis der zuerst eingeschlossenen 850 Patienten zum zweiten Datenschnitt) bestätigte sich ein statistisch signifikanter **Überlebensvorteil** zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,75 [0,64; 0,89],  $p=0,0006$ ). Das HR der primären Analysepopulation verändert sich nur geringfügig zwischen den beiden Datenschnitten. Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab-Arm 13,8 Monate und im Docetaxel-Arm 9,6 Monate. Dies

entspricht einer 4,2-monatigen Verlängerung des Überlebens unter einer Atezolizumab-Therapie gegenüber einer Docetaxel-Therapie.

Für die **sekundäre Analysepopulation** (Sensitivitätsanalyse) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter **Überlebensvorteil** zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,80 [0,70; 0,92],  $p=0,0012$ ). Die leichte Veränderung des HR ist vermutlich dadurch zu erklären, dass die 375 zusätzlich zur primären Analysepopulation (850 Patienten) rekrutierten Patienten, die Teil der sekundären Analysepopulation sind (insgesamt 1.225 Patienten), im Docetaxel-Arm als Folgetherapie häufiger eine Immuntherapie erhielten. Dies ist wahrscheinlich durch die zunehmende Verfügbarkeit anderer Immuntherapien und deren Aufnahme in internationale Leitlinien bedingt. Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab-Arm 13,3 Monate und im Docetaxel-Arm 9,8 Monate. Dies entspricht einer 3,5-monatigen Verlängerung des Überlebens unter einer Atezolizumab-Therapie gegenüber einer Docetaxel-Therapie.

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung der Überlebensdauer durch Atezolizumab, die bereits in der Hauptanalyse gezeigt wurde, und unterstreichen den hohen therapeutischen Wert von Atezolizumab bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. In den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine relevanten Interaktionen gefunden.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Für die **primäre Analysepopulation** (Hauptanalyse) zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des **progressionsfreien Überlebens** (HR [95%-KI]: 0,95 [0,82; 1,10],  $p=0,4928$ ). Für das mediane progressionsfreie Überleben ergab sich im Atezolizumab-Arm eine Dauer von 2,8 Monaten und im Docetaxel-Arm eine Dauer von 4,0 Monaten.

Ebenso zeigte sich für die **sekundäre Analysepopulation** (Sensitivitätsanalyse) kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für das **progressionsfreie Überleben** (HR [95%-KI]: 0,96 [0,85; 1,08],  $p=0,4981$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben im Atezolizumab-Arm lag bei 2,7 Monaten und im Docetaxel-Arm bei 3,8 Monaten.

### *Objektive Ansprechrates*

Bezüglich des Anteils der Patienten der **primären Analysepopulation** (Hauptanalyse) mit einem **objektiven Ansprechen** (vollständiges oder partielles Tumoransprechen) konnte zum primären Analysezeitpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Atezolizumab-Arm (58 Patienten [13,6%]) und dem Docetaxel-Arm (57 Patienten [13,4%]) festgestellt werden. Das relative Risiko (RR) [95%-KI] beträgt 1,02 [0,72; 1,43] mit  $p=0,9201$ .



Ebenso konnte für das objektive Ansprechen in der **sekundären Analysepopulation** (Sensitivitätsanalyse) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Atezolizumab-Arm (84 Patienten [13,7%]) und dem Docetaxel-Arm (72 Patienten [11,8%]) festgestellt werden. Das RR [95%-KI] beträgt 1,16 [0,87; 1,56] mit  $p=0,3096$ .

### *Dauer des Ansprechens*

Die Zeit bis zum Ereignis lag im Atezolizumab-Arm der **primären Analysepopulation** (Hauptanalyse) im Median bei 16,3 Monaten und damit um 10,1 Monate länger als im Docetaxel-Arm mit einem Median von 6,2 Monaten. Der Unterschied hinsichtlich der **Dauer des Ansprechens** zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,31 [0,18; 0,55],  $p<0,0001$ ). Von den 58 Patienten im Atezolizumab-Arm, die ein objektives Tumoransprechen zeigten, trat bei 28 Patienten (48,3%) ein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) auf. Im Docetaxel-Arm trat bei den insgesamt 57 Patienten mit objektivem Tumoransprechen bei 47 Patienten (82,5%) ein Ereignis auf.

Die **Dauer des Ansprechens** verlängerte sich im Atezolizumab-Arm der **sekundären Analysepopulation** (Sensitivitätsanalyse) im Median auf 23,9 Monate und lag damit um 17,6 Monate länger als im Docetaxel-Arm mit einem Median von 6,3 Monaten. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,32 [0,21; 0,50],  $p<0,0001$ ). Von den 84 Patienten im Atezolizumab-Arm, die ein objektives Tumoransprechen zeigten, trat bei 42 Patienten (50,0%) ein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) auf. Im Docetaxel-Arm trat bei 61 Patienten von 72 Patienten (84,7%) ein Ereignis auf.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse bestätigt den bereits zur Hauptanalyse vorliegenden erheblichen Vorteil von Atezolizumab hinsichtlich der Dauer des Ansprechens.

### *Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30*

Die Analyse der **primären Analysepopulation** (Hauptanalyse) bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des **EORTC QLQ-C30** (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigt bei Betrachtung des HR für die folgenden Symptome einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Atezolizumab: **Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen)** (HR [95%-KI]: 0,73 [0,59; 0,91],  $p=0,0052$ ) und **Diarrhoe (Durchfall)** (HR [95%-KI]: 0,62 [0,48; 0,79],  $p=0,0001$ ). Für alle anderen Items der Symptomskalen (Fatigue [Erschöpfung], Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Verstopfung) zeigen sich hinsichtlich der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse der primären Analysepopulation zugunsten von Atezolizumab wurden für die entsprechenden Symptome durch die Ergebnisse der **sekundären Analysepopulation** (Sensitivitätsanalyse) bestätigt: **Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen)** (HR [95%-KI]: 0,83 [0,69; 0,99904],  $p=0,0485$ ) und **Diarrhoe (Durchfall)** (HR [95%-KI]: 0,59 [0,48; 0,72],  $p<0,0001$ ). Zusätzlich wurde ein signifikanter

Unterschied für das Symptom **Appetitverlust** gezeigt (HR [95%-KI]: 0,81 [0,68; 0,96],  $p=0,0175$ ). Für die weiteren Items der Symptomskalen (Fatigue [Erschöpfung], Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, und Verstopfung) wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt.

Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen die für die Hauptanalyse beschriebenen Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

### *Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13*

Die Ergebnisse der **primären Analysepopulation** (Hauptanalyse) bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des **EORTC QLQ-LC13** (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigen bei Betrachtung des HR für die folgenden Symptome einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Atezolizumab: **Bluthusten** (HR [95%-KI]: 0,54 [0,37; 0,78],  $p=0,0010$ ), **Schmerzen (Brust)** (HR [95%-KI]: 0,72 [0,55; 0,93],  $p=0,0111$ ), **Mundschmerzen** (HR [95%-KI]: 0,46 [0,36; 0,58],  $p<0,0001$ ), **Schluckbeschwerden** (HR [95%-KI]: 0,63 [0,48; 0,81],  $p=0,0004$ ), **periphere Neuropathie** (HR [95%-KI]: 0,49 [0,39; 0,61],  $p<0,0001$ ) und **Alopezie** (HR [95%-KI]: 0,05 [0,04; 0,07],  $p<0,0001$ ). Für alle anderen Items der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 (Dyspnoe, Husten, Schmerzen [Arm/Schulter] und Schmerzen [andere]) zeigen sich hinsichtlich der Analyse der Verschlechterung bei Betrachtung des HR keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Die Ergebnisse der **sekundären Analysepopulation** (Sensitivitätsanalyse) bestätigten die statistisch signifikanten Ergebnisse für die primäre Analysepopulation zugunsten von Atezolizumab: **Bluthusten** (HR [95%-KI]: 0,64 [0,48; 0,87],  $p=0,0035$ ), **Schmerzen (Brust)** (HR [95%-KI]: 0,72 [0,59; 0,89],  $p=0,0021$ ), **Mundschmerzen** (HR [95%-KI]: 0,45 [0,37; 0,56],  $p<0,0001$ ), **Schluckbeschwerden** (HR [95%-KI]: 0,69 [0,56; 0,86],  $p=0,0009$ ), **periphere Neuropathie** (HR [95%-KI]: 0,57 [0,47; 0,68],  $p<0,0001$ ) und **Alopezie** (HR [95%-KI]: 0,06 [0,05; 0,08],  $p<0,0001$ ). Für alle anderen Items der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 (Dyspnoe, Husten, Schmerzen [Arm/Schulter] und Schmerzen [andere]) zeigen sich auch in der Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der Verschlechterung bei Betrachtung des HR keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Insgesamt unterstreichen alle Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen die für die Hauptanalyse beschriebenen Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte bei einer oder mehreren Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

In den durchgeführten Subgruppenanalysen zur Morbidität wurden keine relevanten Interaktionen gefunden.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Rücklaufquoten des Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Zyklus 24 lag die Rücklaufquote jeweils  $\geq 70\%$  in beiden Behandlungsgruppen.

Die Analyse der **primären Analysepopulation** (Hauptanalyse) bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskalen des **EORTC QLQ-C30** (entsprechend einer Abnahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigt bei Betrachtung des HR für die **körperliche Funktion** einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,82 [0,67; 0,99971],  $p=0,0494$ ).

Dieser Unterschied zeigt sich in der Auswertung der **sekundären Analysepopulation** (Sensitivitätsanalyse) gleichgerichtet in Form eines numerischen Behandlungsvorteils bezüglich der **körperlichen Funktion** zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,86 [0,73; 1,02],  $p=0,0796$ ). Für den globalen Gesundheitsstatus und alle anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) zeigen sich hinsichtlich der Analyse der Verschlechterung bei Betrachtung des HR keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Insgesamt bestätigen die Sensitivitätsanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität den Behandlungsvorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel.

In den durchgeführten Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine relevanten Interaktionen gefunden.

### Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wurde in der Studie GO28915 (OAK) auf Basis der Safety-Population zum sekundären Analysezeitpunkt (Datenschnitt: 23. Januar 2017) ausgewertet.

Bei 574 Patienten (94,3%) des Atezolizumab- und bei 557 Patienten (96,4%) des Docetaxel-Arms traten **unerwünschte Ereignisse** auf. Das HR [95%-KI] liegt bei 0,56 [0,50; 0,64] mit  $p<0,0001$ , und zeigt somit einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab.

Bei 243 Patienten (39,9%) des Atezolizumab-Arms und bei 322 Patienten (55,7%) des Docetaxel-Arms traten **unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$**  auf. Das HR [95%-KI] liegt bei 0,41 [0,34; 0,49] mit  $p<0,0001$ , ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab.

Bei 202 Patienten (33,2%) des Atezolizumab-Arms und bei 193 Patienten (33,4%) des Docetaxel-Arms wurden **unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3** beobachtet. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad 3 zeigt erneut einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,68 [0,55; 0,83],  $p=0,0002$ ).

**Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 4** traten bei 31 Patienten (5,1%) des Atezolizumab-Arms und bei 115 Patienten (19,9%) des Docetaxel-Arms auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,18 [0,12; 0,26],  $p < 0,0001$ ).

Bei zehn Patienten (1,6%) des Atezolizumab-Arms und bei 14 Patienten (2,4%) des Docetaxel-Arms wurden **unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 5** beobachtet. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad 5 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,49 [0,21; 1,14],  $p = 0,0925$ ).

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** traten bei 195 Patienten (32,0%) des Atezolizumab-Arms und bei 180 Patienten (31,1%) des Docetaxel-Arms auf. In der Ereigniszeitanalyse besteht auch hier ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,75 [0,61; 0,92],  $p = 0,0066$ ).

**Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** traten bei 48 Patienten (7,9%) des Atezolizumab-Arms und bei 106 Patienten (18,3%) des Docetaxel-Arms auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,24 [0,16; 0,34],  $p < 0,0001$ ).

***Unerwünschte Ereignisse, bei denen zwischen Atezolizumab und Docetaxel ein Unterschied  $\geq 5\%$  besteht***

Eine statistische Signifikanz wurde bei folgenden unerwünschten Ereignissen mit einem Unterschied von  $\geq 5\%$  zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Atezolizumab festgestellt:

- *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:*  
Anämie (Blutarmut), febrile Neutropenie, Neutropenie
- *Untersuchungen:*  
verringerte Anzahl an neutrophilen Granulozyten
- *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:*  
Diarrhoe (Durchfall), Stomatitis (Entzündung der Mundschleimhaut)
- *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:*  
Fatigue (Erschöpfung), periphere Ödeme, Mukositis (Schleimhautentzündung)
- *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:*  
Myalgie (Muskelschmerz)
- *Erkrankungen des Nervensystems:*  
Dysgeusie (Geschmacksstörung), periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie
- *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:*  
Alopezie (Haarausfall), Nagelverfärbung

Eine statistische Signifikanz wurde bei folgenden unerwünschten Ereignissen mit einem Unterschied von  $\geq 5\%$  zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab festgestellt:

- *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:*  
Muskuloskelettaler Schmerz
- *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:*  
Pruritus (Juckreiz)

In den durchgeführten Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit wurden keine relevanten Interaktionen festgestellt.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus der RCT GO28915 (OAK) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (für die Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitte)

	<b>Atezolizumab</b> n/N (%)	<b>Docetaxel</b> n/N (%)	<b>Atezolizumab vs. Docetaxel</b> Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
<b>Mortalität</b>			
Stratifizierte Analyse <sup>a</sup> :			
Gesamtüberleben	271/425 (63,8) Median: 13,8 [11,8; 15,7]	298/425 (70,1) Median: 9,6 [8,6; 11,2]	HR: 0,73 [0,62; 0,87] p=0,0003
<b>Morbidität</b>			
<b>Tumoransprechen</b>			
Stratifizierte Analyse <sup>a</sup> :			
Dauer des Ansprechens	Median: 16,3 [10,0; NE]	Median: 6,2 [4,9; 7,6]	HR: 0,31 [0,18; 0,55] p<0,0001
<b>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung und Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung</b>			
Stratifizierte Analyse <sup>a</sup> :			
Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen)	175/421 (41,6)	173/401 (43,1)	HR: 0,73 [0,59; 0,91] p=0,0052
Diarrhoe (Durchfall)	141/421 (33,5)	150/399 (37,6)	HR: 0,62 [0,48; 0,79] p=0,0001
<b>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 – Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung und Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung</b>			
Stratifizierte Analyse <sup>a</sup> :			
Bluthusten	60/420 (14,3)	67/401 (16,7)	HR: 0,54 [0,37; 0,78] p=0,0010
Schmerzen (Brust)	131/420 (31,2)	127/401 (31,7)	HR: 0,72 [0,55; 0,93] p=0,0111

	<b>Atezolizumab n/N (%)</b>	<b>Docetaxel n/N (%)</b>	<b>Atezolizumab vs. Docetaxel Effektschätzer [95%-KI] p-Wert</b>
Mundschmerzen	118/420 (28,1)	168/401 (41,9)	HR: 0,46 [0,36; 0,58] p<0,0001
Schluckbeschwerden	122/420 (29,0)	127/401 (31,7)	HR: 0,63 [0,48; 0,81] p=0,0004
Periphere Neuropathie	160/420 (38,1)	200/401 (49,9)	HR: 0,49 [0,39; 0,61] p<0,0001
Alopezie	66/420 (15,7)	304/401 (75,8)	HR: 0,05 [0,04; 0,07] p <0,0001
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<b><i>EORTC QLQ-C30 – Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung</i></b>			
			Stratifizierte Analyse <sup>a</sup> :
Körperliche Funktion	219/421 (52,0)	212/402 (52,7)	HR: 0,82 [0,67; 0,99971] p=0,0494
<b>Verträglichkeit</b>			
			Unstratifizierte Analyse:
Patienten mit UE	574/609 (94,3)	557/578 (96,4)	HR: 0,56 [0,50; 0,64] p<0,0001
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad ≥3	243/609 (39,9)	322/578 (55,7)	HR: 0,41 [0,34; 0,49] p<0,0001
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 3	202/609 (33,2)	193/578 (33,4)	HR: 0,68 [0,55; 0,83] p=0,0002
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 4	31/609 (5,1)	115/578 (19,9)	HR: 0,18 [0,12; 0,26] p<0,0001
Patienten mit SUE	195/609 (32,0)	180/578 (31,1)	HR: 0,75 [0,61; 0,92] p=0,0066
Patienten mit Behandlungs- abbruch wegen UE	48/609 (7,9)	106/578 (18,3)	HR: 0,24 [0,16; 0,34] p<0,0001
<b><i>UE mit Unterschied ≥5% zwischen den Behandlungsgruppen</i></b>			
<b><i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>			
			Unstratifizierte Analyse:
Anämie	73/609 (12,0)	136/578 (23,5)	HR: 0,36 [0,27; 0,48] p<0,0001
Febrile Neutropenie	1/609 (0,2)	62/578 (10,7)	HR: 0,01 [0,00; 0,08] p<0,0001
Neutropenie	11/609 (1,8)	90/578 (15,6)	HR: 0,09 [0,05; 0,17] p<0,0001

	<b>Atezolizumab n/N (%)</b>	<b>Docetaxel n/N (%)</b>	<b>Atezolizumab vs. Docetaxel Effektschätzer [95%-KI] p-Wert</b>
<i>Untersuchungen</i>			
			Unstratifizierte Analyse:
Verringerte Anzahl an neutrophilen Granulozyten	2/609 (0,3)	54/578 (9,3)	HR: 0,02 [0,00; 0,08] p<0,0001
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>			
			Unstratifizierte Analyse:
Diarrhoe	98/609 (16,1)	141/578 (24,4)	HR: 0,42 [0,32; 0,55] p<0,0001
Stomatitis	20/609 (3,3)	63/578 (10,9)	HR: 0,23 [0,14; 0,38] p<0,0001
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>			
			Unstratifizierte Analyse:
Fatigue	163/609 (26,8)	207/578 (35,8)	HR: 0,53 [0,43; 0,66] p<0,0001
Periphere Ödeme	56/609 (9,2)	82/578 (14,2)	HR: 0,41 [0,29; 0,59] p<0,0001
Mukositis	9/609 (1,5)	41/578 (7,1)	HR: 0,16 [0,08; 0,34] p<0,0001
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>			
			Unstratifizierte Analyse:
Muskuloskelettaler Schmerz	66/609 (10,8)	25/578 (4,3)	HR: 1,68 [1,04; 2,70] p=0,0320
Myalgie	41/609 (6,7)	91/578 (15,7)	HR: 0,31 [0,21; 0,46] p<0,0001
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>			
			Unstratifizierte Analyse:
Dysgeusie	18/609 (3,0)	58/578 (10,0)	HR: 0,19 [0,11; 0,34] p<0,0001
Periphere Neuropathie	25/609 (4,1)	65/578 (11,2)	HR: 0,22 [0,13; 0,36] p<0,0001
Periphere sensorische Neuropathie	6/609 (1,0)	43/578 (7,4)	HR: 0,10 [0,04; 0,24] p<0,0001
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>			
			Unstratifizierte Analyse:
Alopezie	3/609 (0,5)	204/578 (35,3)	HR: 0,01 [0,00; 0,03] p<0,0001

	<b>Atezolizumab</b> n/N (%)	<b>Docetaxel</b> n/N (%)	<b>Atezolizumab vs. Docetaxel</b> <b>Effektschätzer [95%-KI]</b> <b>p-Wert</b>
Nagelverfärbung	1/609 (0,2)	30/578 (5,2)	HR: 0,02 [0,00; 0,14] p<0,0001
Pruritus	53/609 (8,7)	18/578 (3,1)	HR: 1,94 [1,12; 3,37] p=0,0163

<sup>a</sup> Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach IC Levels per IxRS, Histologie per eCRF und Therapielinie per IxRS

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, eCRF: Electronic Case Report Form, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30, EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13, HR: Hazard Ratio, IC: Immunzelle, IxRS: Interactive Web/Voice Response System, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht berechenbar, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

Bei folgenden Endpunkten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen:

#### **Morbidität:**

- Progressionsfreies Überleben
- Objektive Ansprechrage
- EORTC QLQ-C30-Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung für Fatigue (Erschöpfung), Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung
- EORTC QLQ-LC13-Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung für Dyspnoe, Husten, Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere)

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:**

- EORTC QLQ-C30-Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung für Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion

#### **Verträglichkeit:**

- Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 5, Patienten mit Pyrexie bei unerwünschten Ereignissen mit Unterschied  $\geq 5\%$  zwischen den Behandlungsgruppen

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Die Nachweise zum Zusatznutzen basieren auf der RCT GO28915 (OAK). Als Grundlage für den Nachweis des Zusatznutzens in den Dimensionen Mortalität, Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität dient die primäre Analyse mit 850 Patienten. Der Nachweis des Zusatznutzens in der Dimension Verträglichkeit basiert auf der sekundären



Analyse der RCT GO28915 (OAK) mit 1.225 Patienten (Safety-Population: 1.187 Patienten), da bei der Verträglichkeit die kumulative Evidenz entscheidend ist, um auch mögliche seltene Ereignisse zu erkennen.

Es besteht bei der Nutzenbewertung die Möglichkeit, auf Basis einer pivotalen Studie die Ergebnissicherheit „Beleg“ zu erreichen. Die Anforderungen an eine solche Studie basieren im Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie auch bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) auf den Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) „Points to consider“. Die RCT GO28915 (OAK) erfüllt die CPMP Anforderungen für Einreichungen mit einer pivotalen Studie. Keiner der Endpunkte zeigte bei seiner Erhebung eine Einschränkung bezüglich der Erhebungsmethodik und Patientenrelevanz, so dass für alle Endpunkte die Ergebnissicherheit Beleg vorliegt.

Wichtige Therapieziele für onkologische Patienten in der palliativen Situation sind die Verlängerung des Gesamtüberlebens, die Reduktion tumorbedingter Symptome, der Erhalt der Lebensqualität und die Verlängerung der Zeit bis zum Progress. In der Studie GO28915 (OAK) wurden durch die Behandlung mit Atezolizumab in allen vier patientenrelevanten Dimensionen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit) statistisch signifikante Verbesserungen für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach Versagen einer vorherigen Chemotherapie gezeigt.

### **Mortalität**

Durch die Behandlung mit Atezolizumab wurde eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapie- und patientenrelevanten Nutzens im Sinne einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur zVT Docetaxel festgestellt.

Für die primäre Analysepopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,73 [0,62; 0,87],  $p=0,0003$ ) gegenüber der Behandlung mit Docetaxel. Das mediane Überleben im Atezolizumab-Arm betrug 13,8 Monate, im Vergleich zu 9,6 Monaten im Docetaxel-Arm. Dies entspricht einer deutlichen Verlängerung des medianen Überlebens um 4,2 Monate durch Atezolizumab. Darüber hinaus konnte ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von Atezolizumab gegenüber Docetaxel in den klinisch relevanten Subgruppen mit nicht-plattenepithelialer Histologie sowie mit plattenepithelialer Histologie gezeigt werden. Des Weiteren zeigte sich der statistisch signifikante Behandlungsvorteil zugunsten von Atezolizumab ebenfalls unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus, auch in der Subgruppe mit nicht/gering nachweisbarer PD-L1-Expression. Mit Atezolizumab steht Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC somit erstmalig eine Krebsimmuntherapie zur Verfügung, die auch bei nicht/gering nachweisbarer PD-L1-Expression einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen konnte.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen**.

## Morbidität

### *Tumoransprechen*

Das Ergebnis des Endpunktes Dauer des Ansprechens entspricht einer sehr deutlichen und patientenrelevanten Verlängerung der Zeit bis zum Progress durch die Behandlung mit Atezolizumab im Vergleich zur zVT Docetaxel.

Die Zeit bis zum Ereignis lag im Atezolizumab-Arm der primären Analysepopulation im Median bei 16,3 Monaten und damit um 10,1 Monate länger als im Docetaxel-Arm mit einem Median von 6,2 Monaten. Der Unterschied hinsichtlich der Dauer des Ansprechens zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,31 [0,18; 0,55],  $p < 0,0001$ ). Von den 58 Patienten im Atezolizumab-Arm, die ein objektives Tumoransprechen zeigten, trat bei 28 Patienten (48,3%) ein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) auf. Im Docetaxel-Arm trat bei den insgesamt 57 Patienten mit objektivem Tumoransprechen bei 47 Patienten (82,5%) ein Ereignis auf. Dieses Ergebnis ist insbesondere deshalb relevant, da es in der dritten bzw. vierten Therapielinie des NSCLC nur wenige wirksame Therapieoptionen gibt. Die lange Dauer des Ansprechens von Atezolizumab ist an sich bereits ein relevantes Ergebnis und verzögert zusätzlich die Notwendigkeit eines Therapiewechsels auf ein weiteres Behandlungsregime. Sie ist somit unmittelbar als therapie- und patientenrelevantes Ergebnis einzuschätzen.

In Bezug auf die Dauer des Ansprechens liegt folglich ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** vor.

### *Symptomatik*

Für insgesamt sieben der mittels EORTC QLQ-C30 und –LC13 erhobenen Symptome liegen statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Atezolizumab vor, was mit einer patientenrelevanten Vermeidung chemotherapieassoziiierter Symptome und einer Reduktion von Symptomen der Grunderkrankung im Vergleich zur zVT Docetaxel gleichzusetzen ist.

### *EORTC QLQ-C30*

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigt bei Betrachtung des HR für die folgenden Symptome einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Atezolizumab: Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) (HR [95%-KI]: 0,73 [0,59; 0,91],  $p = 0,0052$ ) und Diarrhoe (Durchfall) (HR [95%-KI]: 0,62 [0,48; 0,79],  $p = 0,0001$ ).

Für das Item Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) liegt ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen** vor. Hinsichtlich des Auftretens von Diarrhoe (Durchfall) liegt ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

### *EORTC QLQ13*

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigt bei Betrachtung des HR für die folgenden Symptome einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Atezolizumab: Bluthusten (HR [95%-KI]: 0,54 [0,37; 0,78],  $p=0,0010$ ), Schmerzen (Brust) (HR [95%-KI]: 0,72 [0,55; 0,93],  $p=0,0111$ ), Mundschmerzen (HR [95%-KI]: 0,46 [0,36; 0,58],  $p<0,0001$ ), Schluckbeschwerden (HR [95%-KI]: 0,63 [0,48; 0,81],  $p=0,0004$ ), periphere Neuropathie (HR [95%-KI]: 0,49 [0,39; 0,61],  $p<0,0001$ ) und Alopezie (HR [95%-KI]: 0,05 [0,04; 0,07],  $p<0,0001$ ).

Für das Symptom periphere Neuropathie liegt ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** vor. Für die Symptome Bluthusten, Mundschmerzen und Alopezie liegt jeweils ein Beleg für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Für das Auftreten von Schmerzen in der Brust und Schluckbeschwerden kann zudem ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die beschriebenen Behandlungsvorteile zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zur zVT Docetaxel in den Dimensionen Mortalität und Morbidität gingen einher mit einer guten bzw. im Vergleich zu Docetaxel besseren patientenrelevanten Lebensqualität.

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (entsprechend einer Abnahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigt bei Betrachtung des HR für die körperliche Funktion einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,82 [0,67; 0,99971],  $p=0,0494$ ).

Für die Funktionsskala körperliche Funktion liegt somit ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen** vor.

### **Verträglichkeit**

Die unter der Behandlung mit Atezolizumab in dieser Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse entsprachen dem bekannten, guten Verträglichkeitsprofil des Wirkstoffs, das durch insgesamt 22.116 behandelte Patienten weltweit erhoben wurde. Es sind keine neuen, bislang nicht bekannten Nebenwirkungen aufgetreten.

Neben einer Vielzahl von signifikanten Vorteilen bei patientenrelevanten unerwünschten Ereignissen konnten insbesondere bei den wichtigen Verträglichkeitseindpunkten **Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$**  und **Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses** signifikante Vorteile zugunsten von Atezolizumab verbucht werden. Diese Vorteile sind für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC in der zweiten bzw. dritten Therapielinie von sehr großer Bedeutung. Für die Verträglichkeit liegt somit ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** vor.

### Abschließende Beurteilung des Zusatznutzens

Die Ergebnisse der Studie GO28915 (OAK) zeigen in allen vier patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Atezolizumab. Neben dem signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil, der unabhängig der Histologie und sowohl bei PD-L1-positiven als auch bei Patienten mit geringer/nicht nachweisbarer PD-L1-Expression gezeigt wurde, geht die Therapie mit Atezolizumab einher mit einer deutlich verlängerten Dauer des Ansprechens, einer Vermeidung chemotherapieassoziiertes Symptome, einer Reduktion von Symptomen der Grunderkrankung, einer guten und im Vergleich zur zVT Docetaxel besseren Lebensqualität bei einem gleichzeitig sehr gutem Verträglichkeitsprofil.

**In der Gesamtschau** wird für Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist, ein **Beleg** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für Atezolizumab gegenüber der zVT Docetaxel abgeleitet.

Für Patienten, für die keine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie angezeigt ist, wird kein Zusatznutzen abgeleitet, da für einen Vergleich von Atezolizumab mit BSC keine geeigneten Studien identifiziert werden konnten.

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) aus GO28915 (OAK) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Atezolizumab vs. Docetaxel Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<b>Primäre Analysepopulation</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	HR <sup>a</sup> : 0,73 [0,62; 0,87] p <sup>b</sup> =0,0003	erheblich
<b>Morbidität</b>		
<b>Tumoransprechen</b>		
Dauer des Ansprechens	HR <sup>a</sup> : 0,31 [0,18; 0,55] p <sup>b</sup> <0,0001	erheblich
<b>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung</b>		
Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen)	HR <sup>a</sup> : 0,73 [0,59; 0,91] p <sup>b</sup> =0,0052	gering
Diarrhoe (Durchfall)	HR <sup>a</sup> : 0,62 [0,48; 0,79] p <sup>b</sup> =0,0001	beträchtlich
<b>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 – Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung</b>		
Bluthusten	HR <sup>a</sup> : 0,54 [0,37; 0,78] p <sup>b</sup> =0,0010	beträchtlich

<b>Endpunkt</b>	<b>Atezolizumab vs. Docetaxel Effektschätzer [95%-KI] p-Wert</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</b>
Schmerzen (Brust)	HR <sup>a</sup> : 0,72 [0,55; 0,93] p <sup>b</sup> =0,0111	gering
Mundschmerzen	HR <sup>a</sup> : 0,46 [0,36; 0,58] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich
Schluckbeschwerden	HR <sup>a</sup> : 0,63 [0,48; 0,81] p <sup>b</sup> =0,0004	gering
Periphere Neuropathie	HR <sup>a</sup> : 0,49 [0,39; 0,61] p <sup>b</sup> <0,0001	erheblich
Alopezie	HR <sup>a</sup> : 0,05 [0,04; 0,07] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b><i>EORTC QLQ-C30 – Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung</i></b>		
Körperliche Funktion	HR <sup>a</sup> : 0,82 [0,67; 0,99971] p <sup>b</sup> =0,0494	gering
<b>Sekundäre Analysepopulation</b>		
<b>Verträglichkeit</b>		
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad ≥3	HR <sup>c</sup> : 0,41 [0,34; 0,49] p <sup>b</sup> <0,0001	erheblich
Patienten mit SUE	HR <sup>c</sup> : 0,75 [0,61; 0,92] p <sup>b</sup> =0,0066	gering
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	HR <sup>c</sup> : 0,24 [0,16; 0,34] p <sup>b</sup> <0,0001	erheblich
<b><i>UE mit Unterschied ≥5% zwischen den Behandlungsgruppen</i></b>		
<b><i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>		
Anämie	HR <sup>c</sup> : 0,36 [0,27; 0,48] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich
Febrile Neutropenie	HR <sup>c</sup> : 0,01 [0,00; 0,08] p <sup>b</sup> <0,0001	erheblich
Neutropenie	HR <sup>c</sup> : 0,09 [0,05; 0,17] p <sup>b</sup> <0,0001	erheblich
<b><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>		
Diarrhoe	HR <sup>c</sup> : 0,42 [0,32; 0,55] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich
Stomatitis	HR <sup>c</sup> : 0,23 [0,14; 0,38] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich
<b><i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b>		
Fatigue	HR <sup>c</sup> : 0,53 [0,43; 0,66] p <sup>b</sup> <0,0001	erheblich
Periphere Ödeme	HR <sup>c</sup> : 0,41 [0,29; 0,59] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich

<b>Endpunkt</b>	<b>Atezolizumab vs. Docetaxel Effektschätzer [95%-KI] p-Wert</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</b>
Mukositis	HR <sup>c</sup> : 0,16 [0,08; 0,34] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich
<i>Untersuchungen</i>		
Verringerte Anzahl an neutrophilen Granulozyten	HR <sup>c</sup> : 0,02 [0,00; 0,08] p <sup>b</sup> <0,0001	erheblich
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		
Muskuloskelettaler Schmerz	HR <sup>c</sup> : 1,68 [1,04; 2,70] p <sup>b</sup> =0,0320	geringerer Nutzen
Myalgie	HR <sup>c</sup> : 0,31 [0,21; 0,46] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		
Dysgeusie	HR <sup>c</sup> : 0,19 [0,11; 0,34] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich
Periphere Neuropathie	HR <sup>c</sup> : 0,22 [0,13; 0,36] p <sup>b</sup> <0,0001	erheblich
Periphere sensorische Neuropathie	HR <sup>c</sup> : 0,10 [0,04; 0,24] p <sup>b</sup> <0,0001	erheblich
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		
Alopezie	HR <sup>c</sup> : 0,01 [0,00; 0,03] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich
Nagelverfärbung	HR <sup>c</sup> : 0,02 [0,00; 0,14] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich
Pruritus	HR <sup>c</sup> : 1,94 [1,12; 3,37] p <sup>b</sup> =0,0163	geringerer Nutzen
<p><sup>a</sup> Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach IC Levels per IxRS, Histologie per eCRF und Therapielinie per IxRS  <sup>b</sup> Log-Rank-Test  <sup>c</sup> Unstratifizierte Analyse  CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, eCRF: Electronic Case Report Form, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30, EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13, HR: Hazard Ratio, IC: Immunzelle, IxRS: Interactive Web/Voice Response System, KI: Konfidenzintervall, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

### Fragestellung

Mit Atezolizumab steht Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC erstmalig eine anti-PD-L1-Therapie als neue Behandlungsoption zur Verfügung, welche die Prognose ihrer Erkrankung verbessern kann.

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

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Atezolizumab zur Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie im Vergleich zur zVT zu bewerten?

Die Wahl der zVT entspricht folgenden durch den G-BA nach Patientenpopulationen festgelegten zVT:

- 1) Docetaxel für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab (kurz: Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie) angezeigt ist.

- 2) BSC für Patienten, für die keine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie angezeigt ist.

Die Bewertung erfolgt basierend auf den Daten aus einer RCT unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit.

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

### ***Patientenpopulation***

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) oder Translokationen der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) sollten vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.

### ***Intervention***

Laut Fachinformation werden 1.200 mg Atezolizumab jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus intravenös verabreicht. Die Behandlung mit Atezolizumab erfolgt bis zum Verlust des klinischen Nutzens oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt [1]. Für die Nutzenbewertung werden Studien betrachtet, in denen Atezolizumab gemäß den Angaben der Fachinformation verabreicht wurde.

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie***

Im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2015-B-077) vom 26. August 2016 wurden durch den G-BA die folgenden zVT für Atezolizumab zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie festgelegt [2]:

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib, Crizotinib oder Nivolumab angezeigt ist:
  - Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab  
(Pemetrexed: außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie; Nivolumab: nur bei plattenepithelialer Histologie)
  - oder
  - Gefitinib oder Erlotinib  
(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Afatinib, Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)
  - oder



- Crizotinib

(nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden)

- 2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib, Crizotinib und Nivolumab nicht angezeigt ist:

- BSC

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Im Anschluss an das Beratungsgespräch kam es im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA zu einer Änderung des geplanten Anwendungsgebietes von „Atezolizumab ist für die Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie angezeigt“ zu „Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben“ [1].

Laut vorliegendem Anwendungsgebiet sollten demnach Patienten mit EGFR-positiven Mutationen oder ALK-Translokationen vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben. In Analogie zu den entsprechenden Ausführungen des G-BA in den tragenden Gründen zum Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab [3] geht Roche davon aus, dass die dort angeführten Einschränkungen der möglichen zVT auch auf das Nutzenbewertungsverfahren von Atezolizumab anzuwenden sind. Entsprechend werden die vom G-BA im Beratungsgespräch zu Atezolizumab benannten Wirkstoffe Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht weiter als zVT berücksichtigt (z. B. in Modul 3, Abschnitt 3.3).

Des Weiteren ist davon auszugehen, dass die im Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab erfolgte Ausweitung der zVT hinsichtlich der Anwendung von Nivolumab unabhängig von der Tumorhistologie (plattenepithelial/nicht-plattenepithelial), ebenfalls auf das Verfahren von Atezolizumab anzuwenden ist.

Somit ergeben sich folgende zVT [2, 3]:

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:

- Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab

(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:

- BSC

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

### ***Patientenrelevante Endpunkte***

#### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben

#### ***Morbidität***

- Progressionsfreies Überleben
- Tumoransprechen (objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens)
- Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30
- Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

#### ***Verträglichkeit***

- Patienten mit unerwünschten Ereignissen
- Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  inkl. der separaten Darstellung der CTCAE-Grade 3, 4 und 5
- Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen
- Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses
- Patienten mit immunvermittelten unerwünschten Ereignissen
- Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit Unterschied  $\geq 5\%$  zwischen den Behandlungsarmen

### ***Studientypen***

Sowohl für Atezolizumab als auch für die zVT soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit die jeweils bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden. Sobald die jeweils bestverfügbare klinische Evidenz als gesichert identifiziert gilt, werden Quellen und Daten niedrigerer Evidenzstufen aus der Bewertung ausgeschlossen.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

- **Patientenpopulation:** Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie [1]. Entsprechend dem G-BA-Beratungsgespräch wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach International Association for the Study of Lung Cancer [IASLC], Union for International Cancer Control [UICC]) [4], ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ.
- **Intervention:** Einsatz des Wirkstoffes Atezolizumab gemäß deutschem Zulassungsstatus im Indikationsgebiet NSCLC (zugelassene Dosierung und Formulierung).
- **zVT:** Einsatz der Wirkstoffe Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab (entsprechend dem Beratungsbeschluss durch den G-BA für Patienten, für die eine solche Therapie angezeigt ist). Für Patienten, für die eine solche Therapie nicht angezeigt ist, wird BSC als zVT herangezogen.
- **Patientenrelevante Endpunkte:** Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V, 5. Kapitel, 1. Abschnitt, § 5 Abs. 2 Satz 3 Verfahrensordnung des G-BA und § 5 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) auf patientenrelevante Zielgrößen in den folgenden Dimensionen Bezug genommen werden [5-7]:
  - Mortalität
  - Morbidität
  - Lebensqualität

- Verträglichkeit
- Studientyp: RCT – RCT und systematischen Übersichten von RCT wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet [8] (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 Verfahrensordnung [7]).
- Publikationstyp: Verfügbarkeit von Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern, Synopse oder Studienbericht verfügbar, Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Hinsichtlich der Studiendauer oder der Sprache wurde keine Einschränkung vorgenommen. Da die Behandlung mit Atezolizumab laut Fachinformation bis zum Verlust des klinischen Nutzens erfolgt, werden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien

		<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
Patientenpopulation	E1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	A1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Karzinome oder Stadien</li> <li>• Patienten ohne vorherige Chemotherapie</li> </ul>
Intervention	E2	Einsatz des Wirkstoffes Atezolizumab 1.200 mg (zugelassene Dosierung und Formulierung) (Tecentriq, RG 7446, MPDL 3280a, Ro 5541267)	A2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit anderen Therapeutika</li> <li>• Einsatz von Atezolizumab in Kombinationstherapie sowie</li> <li>• in anderen als der zugelassenen Dosierung und Formulierung</li> </ul>
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie)</li> </ul> Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>• BSC<sup>a</sup></li> </ul>	A3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Interventionen</li> <li>• Nicht zulassungskonforme Anwendung der Wirkstoffe</li> </ul>
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet

		<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
Studientyp	E5	RCT	A5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Studientypen, die keine RCT sind</li> <li>• Tierexperimentelle Studien</li> <li>• Case Reports</li> </ul>
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, Synopsen oder Studienberichte	A7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen</li> <li>• Review Artikel</li> <li>• Conference Abstracts, Poster, Studienregister-eintrag auf welchem keine Ergebnisse verfügbar sind</li> </ul>

<sup>a</sup> Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [2].

BSC: Best-Supportive-Care, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

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

Um RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC nach vorheriger Chemotherapie zu identifizieren, wurde eine systematische, bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und Embase, sowie in den Datenbanken der Cochrane Library durchgeführt.

Die Suchstrategien wurden jeweils speziell im Hinblick auf die Syntax der einzelnen Datenbanken optimiert. Die Strategien für die Suche nach RCT in MEDLINE und Embase bestehen aus je drei Blöcken: Intervention, Indikation und Studientyp. Für die Einschränkung auf den Studientyp wurde ein validierter Filter verwendet [9], welcher an die Syntax des verwendeten Datenbankhosts STN angepasst wurde. Weitere Einschränkungen (z. B. Datum, Sprache) wurden nicht vorgenommen.

In den Cochrane-Datenbanken wurden nur die beiden Blöcke Intervention und Indikation miteinander verknüpft, auf eine Einschränkung auf einen Studientyp wurde verzichtet. Es wurden keine weiteren Einschränkungen vorgenommen. Die Recherche in den Cochrane-Datenbanken wurde über die Suchoberfläche der Cochrane Library (Advanced Search) durchgeführt.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

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

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

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

Es wurden zunächst jeweils alle bekannten Synonyme und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels gesucht und abschließend die jeweiligen Ergebnisse exportiert. Alle

Recherchen wurden, soweit möglich, über die jeweilige Basic Search durchgeführt und es wurden keine weiteren Einschränkungen in den Datenbanken vorgenommen. Da die Suchoberfläche von PharmNet.Bund nicht genügend Felder bietet, um die vollständige Suchstrategie auf einmal auszuführen, wurden in diesem Fall mehrere Recherchen durchgeführt und die Ergebnisse abschließend miteinander abgeglichen, um Duplikate zu eliminieren. Aus den exportierten Ergebnissen wurden anschließend die Studien gemäß den in Tabelle 4-4 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

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

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

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)



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

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens eingeschlossene Studie wird hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studie im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht und aus Publikationen.

**Bewertung des Verzerrungspotenzials**

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Januar 2017 werden dabei folgende Aspekte bewertet:

***Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:***

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

***Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:***

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention To Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

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

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

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung des Studiendesigns und der -methodik für RCT folgt den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Hierfür werden die Items 2b bis 14b des CONSORT-Statements dargestellt, welche die folgenden Punkte abdecken:

- |  |                |
|--|----------------|
| • Studienziel  | Item 2b        |
| • Studiendesign                                      | Items 3a, 3b   |
| • Probanden/Patienten                                | Items 4a, 4b   |
| • Interventionen                                     | Item 5         |
| • Zielkriterien                                      | Items 6a, 6b   |
| • Fallzahl   | Items 7a, 7b   |
| • Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge     | Items 8a, 8b   |
| • Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge | Item 9         |
| • Randomisierung, Durchführung                       | Item 10        |
| • Verblindung  | Items 11a, 11b |

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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

- Statistische Methoden Items 12a, 12b
- Patientenfluss Items 13a, 13b
- Aufnahme/Rekrutierung Items 14a, 14b

Die entsprechenden Informationen sind in Anhang 4-E dargestellt.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

#### **Patientencharakteristika:**

Für jede der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie wird die jeweils untersuchte Studienpopulation genau charakterisiert. Hierfür werden neben demografischen Charakteristika auch die den Krankheitsstatus beschreibenden Charakteristika der Studienpopulationen betrachtet.

##### 1) Demografische und allgemeine Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Region
- Raucherstatus
- Behandlungsdauer

## 2) Krankheitscharakteristika

- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)
- Histologie
- Therapielinie
- Aktueller Krankheitsstatus
- Anzahl der Metastasen zu Studienbeginn
- Lebermetastasen zu Studienbeginn
- Knochenmetastasen zu Studienbeginn
- Hirnmetastasen zu Studienbeginn
- EGFR-Mutationsstatus
- ALK-Translokationsstatus
- Kirsten Rat Sarcoma-Gen (KRAS)-Mutationsstatus
- PD-L1-Expressionsstatus

### **Patientenrelevante Endpunkte:**

#### ***Mortalität: Gesamtüberleben***

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Dies entspricht der Definition dieses Endpunktes in den Leitlinien für onkologische Studien der Zulassungsbehörden (Definition EMA und Food and Drug Administration [FDA]) [10, 11]. Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts noch am Leben waren, wurde zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patient nachweislich am Leben war. Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, zu denen nach Baseline keine Überlebensdaten vorlagen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung plus einen Tag zensiert. Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen und war der primäre Endpunkt in den Zulassungsstudien für das in diesem Dossier beschriebene Anwendungsgebiet. Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie dem fortgeschrittenen bzw. metastasierten NSCLC ohne Perspektive auf Heilung. Die eindeutige Definition und Dokumentation sowie die implizierte Risiko/Nutzen-Abwägung dieses Endpunktes führen dazu, dass das Gesamtüberleben bei onkologischen Erkrankungen als zuverlässiger Endpunkt anerkannt wird [10-12]. Im Dossier werden jeweils sowohl der relative Schätzer HR als auch das Mediane Überleben in Monaten dargestellt.

***Morbidität: progressionsfreies Überleben***

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien in der gültigen Version 1.1 (v1.1) [13], oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintritt. Das progressionsfreie Überleben von Patienten, die bis zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts keine Krankheitsprogression aufwiesen oder verstorben waren, wurde zensiert zum Zeitpunkt der letzten verwertbaren Tumorbeurteilung. Das progressionsfreie Überleben von Patienten, die nach Baseline keine Tumorbeurteilung aufwiesen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung plus einen Tag zensiert. Eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens ist wichtig, weil sie mit einer Verzögerung des Auftretens oder der Verschlechterung von Symptomen und dem Aufschieben der Notwendigkeit einer Folgetherapie einhergeht [14]. Der Wirkmechanismus einer Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab kann zu speziellen Ansprechmustern (wie beispielsweise verzögertem Tumoransprechen oder Pseudoprogression) führen, die eine Beurteilung des progressionsfreien Überlebens erschwert. Entsprechend ist die Eignung dieses Endpunkts für die Beurteilung der Morbidität im vorliegenden Dossier limitiert.

***Morbidität: Tumoransprechen (objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens)***

Die objektive Ansprechrates ist definiert als vollständiges oder partielles Tumoransprechen und die Beurteilung erfolgte durch den Prüfarzt mittels RECIST v1.1. Patienten, die diesen Kriterien nicht entsprachen und Patienten, für die nach Baseline keine Tumorbeurteilung durchgeführt wurde, wurden als Non-Responder gewertet. Da der Erhebung des Tumoransprechens die Messung der Veränderung der Tumorlast zugrunde liegt, wird über diesen Endpunkt die direkte Wirksamkeit der zu bewertenden Intervention ermittelt [11]. Die Erhebung der objektiven Ansprechrates zur Beurteilung des Tumoransprechens ist in der Onkologie ein verbreitetes und etabliertes Vorgehen [13, 15]. Auch die FDA akzeptiert die objektive Ansprechrates als validen Wirksamkeitsendpunkt und zieht diesen zur Erteilung der Zulassung heran [11, 16]. Allerdings kann der Wirkmechanismus einer Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab, wie bereits unter dem Punkt progressionsfreies Überleben beschrieben, zu speziellen Ansprechmustern führen, zum Beispiel verzögertem Tumoransprechen oder Pseudoprogression, was eine Beurteilung erschwert.

Es ist davon auszugehen, dass ein gutes Therapieansprechen und die damit einhergehende Verringerung der Tumormasse, die durch die objektive Ansprechrates abgebildet werden, zumindest indirekt einen positiven Einfluss auf die Symptomatik haben [17-19]. Das Ansprechen des Tumors auf die Therapie und die Dauer des Ansprechens sind in vielen Indikationen (auch beim Lungenkarzinom) oft mit einem direkten Nutzen für den Patienten verbunden. Dieser kann in der Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome oder im Hinauszögern von Folgetherapien mit zusätzlichen Nebenwirkungen liegen. Des Weiteren wird die Stabilisierung des Tumors von den Patienten als positiv empfunden [20].

Die Dauer des Ansprechens wurde nur für die Patienten berechnet, die ein objektives Ansprechen (vollständiges oder partielles Tumoransprechen) aufwiesen. Sie ist definiert als Zeit zwischen dem ersten Auftreten eines nachgewiesenen objektiven Ansprechens

(vollständiges oder partielles Tumoransprechen) und einer Krankheitsprogression mittels RECIST v1.1 oder dem Tod durch jegliche Ursachen. Für Patienten, die noch am Leben waren und nach dem Erreichen eines Ansprechens keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurde die Dauer des Ansprechens auf den Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor dem Datenschnitt zensiert. Falls nach dem ersten Erreichen eines objektiven Ansprechens keine Tumorbeurteilung erfolgte, wurde die Dauer des Ansprechens auf den Zeitpunkt des ersten Erreichens eines vollständigen oder partiellen Ansprechens plus einen Tag zensiert.

Für Roche stellen das Tumoransprechen sowie die Dauer des Tumoransprechens zwei eigenständige, patientenrelevante Endpunkte für Morbidität dar. In der palliativen Situation ist das Ansprechen für den Patienten direkt fassbar und wirkt sich positiv auf seine Lebensqualität aus [21-24].

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) sieht in der Beurteilung von Ansprechen und Progression nach den RECIST-Kriterien eine validierte, standardisierte und robuste Methode der Messung des Krankheitsverlaufs [25-27]. Die bildgebende Dokumentation des Krankheitsverlaufs nach definierten Kriterien stellt für die DGHO einen relevanten Grund für die Berücksichtigung in der Nutzenbewertung dar [28].

### ***Morbidität: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13***

Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten [29, 30]. Der validierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 erfasst neben der symptomatischen Morbidität, die bei Krebspatienten auftritt, auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Instrument beinhaltet insgesamt 30 Fragen in Form von Multi-Item-Skalen wie auch Einzel-Items, die separat ausgewertet werden und in folgende Module untergliedert sind [29-31]:

- 1) Eine Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität (2 Items)
- 2) Fünf Funktionsskalen: körperliche Funktion (5 Items), kognitive Funktion (2 Items), emotionale Funktion (4 Items), soziale Funktion (2 Items), Rollenfunktion (2 Items)
- 3) Drei Symptomskalen: Fatigue (Erschöpfung) (3 Items), Schmerz (2 Items), Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) (2 Items)
- 4) Sechs Einzel-Items: Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhoe (Durchfall) und finanzielle Schwierigkeiten

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

Die einzelnen Items des EORTC QLQ-C30 werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) bewertet, die zur Auswertung in eine Skala

von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome [31]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Die minimale Differenz (Minimal Important Difference, MID), ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte [32].

Der EORTC QLQ-LC13 ist ebenfalls ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung von Symptomen speziell bei Patienten mit Lungenkrebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der validierte Fragebogen umfasst insgesamt 13 Fragen [33]. Er besteht sowohl aus einer Multi-Item-Skala für Dyspnoe und Schmerz (jeweils in der Brust, in Arm und Schulter, oder an anderen Stellen) als auch den Einzel-Items zum Erheben der Intensität von Husten bzw. Bluthusten, peripherer Neuropathie, Mundschmerzen, Schluckbeschwerden und Alopezie. Er umfasst damit die typischen mit Lungenkrebs assoziierten Symptome und möglicherweise auftretende therapiebedingte Nebenwirkungen. Die Erhebung der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 in der Indikation NSCLC ist etablierte Praxis [34, 35].

Mit Ausnahme des Items zur Angabe der Schmerzmedikation, bei welchem eine dichotome Antwortmöglichkeit vorgegeben wird („ja“ oder „nein“), liegt allen Items eine kategoriale 4-Punkt-Skala zugrunde (1 „nicht auftretend“ bis 4 „sehr stark auftretend“). Zur vereinfachten Darstellung werden wie beim EORTC QLQ-C30 alle Item-Scores linear auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte einer höheren Intensität der Symptome entsprechen. Da der EORTC QLQ-LC13 auf dem EORTC QLQ-C30 basiert, erfolgt die Auswertung analog zu diesem. Wie für den EORTC QLQ-C30 wird eine Differenz von 10 Punkten (auf der 0 bis 100 Skala) als klinisch relevant angesehen [32, 36, 37].

Unter einer Krebstherapie kann es zur Verschlechterung von Symptomen kommen. Das ist insbesondere in einem palliativen Setting wie dem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC der Fall. Metastasen des NSCLC treten vor allem in der Leber, in Gehirn und Rückenmark, den Nebennieren und in den Knochen auf [38]. Solche Metastasen können ein breites Spektrum an Symptomen verursachen. Dieses umfasst unter anderem Knochenschädigungen, Kopfschmerzen, Somnolenz, Krampfanfälle, Lähmungen und Wesensveränderungen [39, 40]. Symptome wie Schmerzen, Fatigue (Erschöpfung) und Appetitlosigkeit können somit ein Resultat der Metastasen sein. Fatigue (Erschöpfung) und Schlaflosigkeit können auch die allgemeine Beeinträchtigung des Patienten durch die fortgeschrittene Tumorerkrankung oder die psychische Reaktion darauf widerspiegeln [41]. Die gastrointestinale Symptomatik, die sich durch Nausea (Übelkeit), Vomiting (Erbrechen), Diarrhoe (Durchfall) oder Verstopfung zeigen kann, kann sowohl Ausdruck einer therapiebedingten Symptomatik im Rahmen der onkologischen Therapie als auch einer Begleitmedikation wie z. B. einer Schmerzmedikation sein. Mit den drei Symptomskalen Fatigue (Erschöpfung), Schmerz sowie Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) sowie den fünf Einzel-Items Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe (Durchfall) des EORTC QLQ-C30 stehen damit validierte Skalen für die Messung der



Symptomatik von Krebspatienten zur Verfügung. Sie werden daher in diesem Dossier der Morbidität zugeordnet. Dies wurde vom IQWiG in der Vergangenheit im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zweier onkologischer Medikamente bei Lungenkrebs entsprechend gehandhabt [42, 43].

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30***

Direkt von Patienten berichtete Veränderung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sind patientenrelevante therapeutische Effekte. Auch das IQWiG erkennt in seinem Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung“ an [12]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten sollte durch eine Behandlung nicht verschlechtert, sondern im optimalen Fall verbessert werden [27], und in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst und operationalisiert werden [44, 45].

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde bereits zuvor im Text vorgestellt. Für die Erhebung der Lebensqualität wurden die Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität (2 Items) sowie die fünf Funktionsskalen für körperliche Funktion (5 Items), kognitive Funktion (2 Items), emotionale Funktion (4 Items), soziale Funktion (2 Items) und Rollenfunktion (2 Items) eingesetzt. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde häufig in onkologischen Studien angewandt [46] und ist hierfür validiert [47]. Er wurde auch in mehreren Studien in der Indikation NSCLC [47, 48] sowie in anderen onkologischen Indikationen [49-51] zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität genutzt. Das Scoring des EORTC QLQ-C30 erfolgt hierbei wie bei der Erfassung der Symptomatik nach dem gültigen Scoring-Manual [31]. Die einzelnen Items des EORTC QLQ-C30 zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ihre entsprechende Bewertung sind bereits im Abschnitt Morbidität dargestellt.

### ***Verträglichkeit***

Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 19.0 [52]) kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden nach Häufigkeit und nach CTCAE-Grad des National Cancer Instituts (NCI), Version 4.0 [53], dargestellt. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten CTCAE-Grad gezählt. Laut Studienprotokoll sollten Ereignisse, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden können, nicht als unerwünschte Ereignisse erfasst werden (z. B. Dyspnoe). Unerwünschte Ereignisse können eine direkte Übertragung der Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) auf in klinischen Studien messbare Endpunkte sein. Leichte Abweichungen eines Laborparameters, die vom Patienten nicht wahrgenommen werden, stellen nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar. Demgegenüber ist bei CTCAE-Grad  $\geq 3$ , schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses, in jedem Fall unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.

Es werden folgende Endpunkte dargestellt:

- Patienten mit unerwünschten Ereignissen
- Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  inkl. der separaten Darstellung der CTCAE-Grade 3, 4 und 5
- Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen
- Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses
- Patienten mit immunvermittelten unerwünschten Ereignissen
- Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

### *Statistische Analyse*

Die für das vorliegende Dossier angefertigten Analysen basieren weitestgehend auf der Gesamtpopulation, die nach dem ITT-Prinzip (as randomized) ausgewertet wurde. Patienten wurden dabei für die statistische Auswertung dem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet. Die Analysen für die Endpunkte zur Verträglichkeit beruhen auf der Safety-Population, d. h. alle Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation. Für diese Auswertungen wurden die Patienten derjenigen Behandlung zugeordnet, die sie tatsächlich erhielten (as treated).

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, zugehöriges 95%-KI und, wo als angemessen erachtet, p-Werte dargestellt. Obwohl die Vielzahl an Analysen ein multiples Testproblem darstellt, wurden keine Methoden zur Adjustierung für multiples Testen angewendet.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit wurde die Konsistenz der Ergebnisse der Gesamtpopulation mittels zusätzlicher Subgruppenauswertungen untersucht.

### *Analyse von Ereigniszeiten*

Ereigniszeiten wurden mittels eines Cox-Regressionsmodells analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts von Atezolizumab gegenüber Docetaxel werden jeweils das HR und das zugehörige zweiseitige 95%-KI präsentiert. Zusätzlich werden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen log-rank-Test dargestellt. Für die Endpunkte der Wirksamkeit, jene des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 wurde eine stratifizierte Auswertung bezüglich der bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren durchgeführt. Für die Endpunkte der Wirksamkeit wurde zusätzlich noch eine unstratifizierte Auswertung (ohne Stratifikationsfaktoren im Modell) durchgeführt. Endpunkte der Sicherheit wurden unstratifiziert ausgewertet. Bei Endpunkten des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 sowie bei Endpunkten der Verträglichkeit wurde die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines Ereignisses analysiert. Für die Endpunkte des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 war ein Ereignis als Verschlechterung von mindestens 10 Punkten definiert.

Die Berechnungen wurden in SAS v9.4 mit Hilfe der Prozeduren PHREG und LIFETEST vorgenommen. Zur grafischen Veranschaulichung wurden Kaplan-Meier-Kurven angefertigt. Zusätzlich wurden der Median sowie das zugehörige zweiseitige 95%-KI präsentiert. Zur Konstruktion der 95%-KI des medianen Gesamtüberlebens wurde die Brookmeyer-Crowley-Methode verwendet. Stratifizierungsfaktoren waren der PD-L1-Status (Immunzellen [Immune Cell, IC]: IC0, IC1, IC2 und IC3), die Histologie und Therapielinie.

#### *Analyse binärer Endpunkte*

Zum Vergleich binärer Endpunkte wurden relative und absolute Effektmaße (Relatives Risiko, Odds Ratio, Risikodifferenz) und die zugehörigen zweiseitigen 95%-KI mit der SAS Prozedur GENMOD berechnet und dargestellt. Für das Relative Risiko wurde ein log-binomiales Regressionsmodell verwendet (link=log), für das Odds Ratio ein logistisches Regressionsmodell (link=logit) und für die Risikodifferenz ein binomiales Regressionsmodell (link=identity). Ein Wald-Test wurde jeweils für das relative Risiko durchgeführt. Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen werden diese Endpunkte (mit Ausnahme des Tumoransprechens) jedoch nur als supportiv betrachtet. Die Interpretation erfolgt aufgrund der oben beschriebenen Analyse der Ereigniszeiten.

#### *Analyse metrisch-skaliertes Endpunkte*

Endpunkte mit validiertem oder etabliertem Schwellenwert (MID), der ein klinisch relevantes Ansprechen darstellt, wurden mittels Responderanalysen interpretiert. Maßgeblich war hierbei inhaltlich eine Verschlechterung des Zustands von mindestens der MID. Als Verschlechterung gilt bei den Symptomskalen eine Erhöhung und bei den Funktionsskalen eine Reduktion des Scores. Es wurden Ereigniszeitanalysen (nach den oben beschriebenen Methoden) angefertigt.

#### *Analyse von Verträglichkeitsendpunkten*

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden mit einer (oben beschriebenen) Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definierte hierbei ein Event. Zusätzlich und supportiv wurde die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte mit den empfohlenen relativen und absoluten Effektmaßen verglichen (siehe Analyse binärer Endpunkte). Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen wurden die jeweiligen Endpunkte aufgrund der Ereigniszeitanalyse beurteilt. Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht.

Für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad wurden separate Ereignisse eines Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad nur in der schwereren Kategorie für die Auswertung berücksichtigt, so dass sich für niedrigere Kategorien geringfügig veränderte Patientenzahlen ergeben können.

#### *Methodik der Interaktionstestberechnung*

Für alle Subgruppen wurden in einem ersten Schritt Tests auf Interaktionen durchgeführt. Diese Tests wurden für die Time-To-Event-Analysen in SAS mit PROC PHREG

durchgeführt. Dafür wurde ein Interaktionsterm (treatment\*subgroup) ins Modell eingefügt und ein Likelihood-Ratio-Test nach dem Modell ohne Interaktionsterms berechnet. Es wurden Typ 3-Tests mit der Option Likelihood-Ratio-Test spezifiziert. Die Methode zum Auflösen von Bindungen wurde mit „ties=discrete“ spezifiziert.

Die Interaktionstests für das RR wurden in SAS mit ‚PROC GENMOD‘ durchgeführt. Die p-Werte wurden mittels eines Likelihood-Ratio-Tests auf Interaktion des Behandlungseffektes in einem logistischen Modell berechnet.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt 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 verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> 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.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

#### Sensitivitätsanalysen für das Gesamtüberleben

Es werden folgende Sensitivitätsanalysen für das **Gesamtüberleben** im vorliegenden Dossier dargestellt:

- Primäre Analysepopulation (Datenschnitt 7. Juli 2016)
  - Modell ohne Stratifizierung

---

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

- primäre Analysepopulation zum sekundären Analysezeitpunkt. Diese Analyse trägt der Tatsache Rechnung, dass die 375 zusätzlich rekrutierten Patienten, die Teil der sekundären Analysepopulation sind (insgesamt 1.225 Patienten), im Docetaxel-Arm häufiger eine Immuntherapie als Folgetherapie erhielten.
  - Modell mit Stratifizierung
  - Modell ohne Stratifizierung
- Sekundäre Analysepopulation (Datenschnitt 23. Januar 2017)
  - Modell mit Stratifizierung
  - Modell ohne Stratifizierung

### Weitere Sensitivitätsanalysen

Für das Progressionsfreie Überleben, die objektive Ansprechrates sowie die Dauer des Ansprechens werden folgende Sensitivitätsanalysen im vorliegenden Dossier dargestellt:

- Primäre Analysepopulation (Datenschnitt 7. Juli 2016)
  - Modell ohne Stratifizierung
- Sekundäre Analysepopulation (Datenschnitt 23. Januar 2017)
  - Modell mit Stratifizierung
  - Modell ohne Stratifizierung

Für die Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und –LC13 sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 wurden folgende Sensitivitätsanalysen innerhalb des vorliegenden Dossiers dargestellt:

- Sekundäre Analysepopulation (Datenschnitt 23. Januar 2017)
  - Modell mit Stratifizierung

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

### **Beschreibung der Subgruppen mit Auswahlrationale**

Für die Endpunkte aller Domänen werden Subgruppenanalysen nach den unten aufgeführten Merkmalen durchgeführt und hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht.

#### ***Stratifizierte Subgruppen***

Folgend werden die stratifizierte Subgruppen PD-L1-Expressionsstatus nach IC-Level, Histologie und Therapielinie aufgeführt. Der Vollständigkeit halber werden zusätzlich solche nach TC-Level sowie die TC/IC-Kombination dargestellt.

#### ***PD-L1-Expressionsstatus:***

- IC-Level in vier Kategorien: IC0, IC1, IC2 und IC3 (diese Subgruppenanalyse war ein präspezifizierter Stratifikationsfaktor)
- TC-Level in vier Kategorien: TC0, TC1, TC2 und TC3
- TC/IC-Kombination in zwei Kategorien: TC1/2/3 oder IC1/2/3 und TC0 und IC0

Der monoklonale Antikörper Atezolizumab ist gegen PD-L1 auf Tumor infiltrierende Immunzellen und diesen Liganden exprimierende Tumorzellen gerichtet und unterbindet die Interaktionen des Liganden mit den Rezeptoren Programmed Death-1 (PD-1) und B7.1. Für beide Liganden-Rezeptorinteraktionen sind T-Zell-inhibierende Eigenschaften beschrieben worden. Aufgrund von Ergebnissen von Phase-I-Studien, die eine Assoziation zwischen der

PD-L1-Expression auf Tumorzellen und Tumor-infiltrierenden Immunzellen und Ansprechraten zeigten [54], erfolgte eine Präspezifikation der Patienten der OAK-Studie nach dem PD-L1-Expressionsstatus auf Tumor infiltrierenden Immunzellen in vier Kategorien (IC0, IC1, IC2, IC3). Die Einteilung in diese IC-PD-L1-Expressionskategorien basiert auf immunhistochemischen Immunzellfärbungen, bei denen diejenigen Immunzellen als Anteil der Tumorgewebefläche bewertet wurden, welche eine PD-L1-Färbung jeglicher Intensität aufwiesen. Die Bewertung des IC-PD-L1-Expressionstatus wurde wie folgt definiert:

- IC0: Anteil positiver Immunzellen <1%
- IC1: Anteil positiver Immunzellen  $\geq 1\%$  und <5%
- IC2: Anteil positiver Immunzellen  $\geq 5\%$  und <10%
- IC3: Anteil positiver Immunzellen  $\geq 10\%$

Darüber hinaus wurde die Subgruppenanalyse des PD-L1-Expressionsstatus auf Tumorzellen vorgenommen (TC0, TC1, TC2, TC3). Zugrundeliegend hierfür wurden diejenigen Tumorzellen als prozentualer Anteil von vitalen Tumorzellen bewertet, welche eine PD-L1-Membranfärbung jeglicher Intensität aufwiesen. Die Bewertung des TC-PD-L1-Expressionstatus wurde wie folgt definiert:

- TC0: Anteil positiver Tumorzellen <1%
- TC1: Anteil positiver Tumorzellen  $\geq 1\%$  und <5%
- TC2: Anteil positiver Tumorzellen  $\geq 5\%$  und <50%
- TC3: Anteil positiver Tumorzellen  $\geq 50\%$

Weitere Studiendaten zeigten, dass beim NSCLC sowohl Immunzell- als auch Tumorzell-Subgruppen in Bezug auf die PD-L1-Expression relevant sind [55]. Schließlich wurde die Subgruppenanalyse auch bei Kombinationen aus beiden Subgruppen, also dem Expressionsstatus auf den Immunzellen sowie den Tumorzellen durchgeführt. Die Analyse erfolgte in den Kategorien nachweisbarer (TC1/2/3 oder IC1/2/3) oder nicht/gering nachweisbarer PD-L1-Expression (IC0 und TC0) Damit soll untersucht werden, ob auch bei Patienten mit zu Studieneinschluss nur schwacher oder gar nicht vorhandener gegen den Krebs gerichteter Immunabwehr mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Atezolizumab ein positiver Wirkeffekt generiert werden kann.

#### *Histologie (nicht-Plattenepithel, Plattenepithel)*

Diese Subgruppe war ein präspezifizierter Stratifikationsfaktor. Die Patientenpopulation im Anwendungsgebiet befindet sich im palliativen Status eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Gemäß deutscher und internationaler Leitlinien wird das NSCLC gemäß der vorliegenden Histologie klassifiziert [4, 56-58]. Dies ist aufgrund unterschiedlicher therapeutischer Vorgehensweisen und auch in prognostischer Hinsicht relevant [4]. In der Studie GO28915 (OAK) erfolgte die Stratifizierung der Patienten mit Plattenepithelkarzinom und derjenigen mit nicht-plattenepithelialer Histologie.



### *Therapielinie (1, 2)*

Die Anzahl der vorhergehenden Therapielinien gilt als prognostischer Faktor und war in der Studie GO28915 (OAK) ein präspezifizierter Stratifikationsfaktor. Die Einteilung in 1 und 2 wird deshalb übernommen.

Je nach Therapielinie unterscheiden sich die Behandlungserfolge bei NSCLC-Patienten deutlich. Insgesamt sind die zu erwartenden Ergebnisse in Bezug auf einen Zugewinn im Progressionsfreien Überleben und im Gesamtüberleben in späteren Therapielinien oft geringer als zu einem früheren Behandlungszeitpunkt. Auch könnte es durch die Vortherapie(n) zu einer entsprechenden Beeinflussung des Immunsystems gekommen sein.

### ***SGB V relevante Subgruppen***

Die folgend aufgeführten Merkmale beinhalten die nach dem SGB V relevanten Subgruppen Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere (ECOG-PS) und geografische Region. Für die Wirksamkeitsendpunkte werden weitere für die Indikation und Intervention relevante Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### *Geschlecht*

Die Differenzierung des Faktors Geschlecht als Teil der Demografie erfolgte in der Studie GO28915 (OAK) nach den Kategorien weiblich und männlich. Seit Ende der 1990er Jahre werden für das NSCLC eine Abnahme der Erkrankungsrate bei Männern und eine Zunahme der Erkrankungsrate bei Frauen beobachtet. Dies lässt sich auf die unterschiedliche Entwicklung der Rauchgewohnheiten beider Geschlechter zurückführen [59]. Gleichzeitig ist aber bekannt, dass die 5-Jahresüberlebensrate für Patienten mit NSCLC bei Männern bei 16% liegt, während bei Frauen 21% nach fünf Jahren noch leben. Daher wurde untersucht, ob das Geschlecht einen Einfluss auf den Behandlungserfolg hat. Geschlecht war eine im Studienprotokoll vordefinierte Subgruppe für den Endpunkt Gesamtüberleben.

#### *Alter*

Europäische und amerikanische Leitlinien fordern eine gesonderte Betrachtung älterer Patienten [60, 61]. Das mittlere Erkrankungsalter von Patienten mit NSCLC in Deutschland lag 2013 für Männer bei 69 Jahren und für Frauen bei 68 Jahren [59]. Insgesamt steigt das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken mit zunehmendem Alter an. Gemäß EMA Empfehlung wird differenziert zwischen Patienten bis zum 65. Lebensjahr und Patienten, die 65 Jahre und älter sind. Für den Faktor Alter wird die Subgruppe mit den zwei Kategorien <65 Jahre und  $\geq 65$  Jahre ausgewertet. Alter war eine im Studienprotokoll vordefinierte Subgruppe für den Endpunkt Gesamtüberleben.

#### *Krankheitsschwere (ECOG-PS)*

Der Faktor Krankheitsschwere wird über den ECOG-PS abgedeckt. Der Allgemeinzustand gemessen anhand des ECOG-PS gilt als prognostischer Faktor beim Lungenkarzinom [62, 63]. Therapiealgorithmen differenzieren zwischen Patienten ohne bzw. mit wenigen Krankheitszeichen, bis hin zu bettlägerigen oder pflegebedürftigen Patienten. In der Studie GO28915 (OAK) wurde der ECOG-PS bei Studieneinschluss gemessen. Die Differenzierung

erfolgt nach den Stadien, welche die Skala zur Messung des ECOG-PS vorgibt. Die Einteilung des ECOG-PS erfolgte in 0 und 1. ECOG-PS 0 bedeutet, dass der Patient ohne oder mit nur sehr geringen Krankheitszeichen ohne Einschränkungen normal aktiv ist. ECOG-PS 1 bedeutet, dass der Patient in seiner körperlichen Aktivität leicht eingeschränkt ist, jedoch noch leichtere Arbeiten durchführen kann und noch eine ambulante Behandlung möglich ist [64]. Die ECOG-PS Stadien 0 und 1 werden in der Regel als guter Allgemeinzustand zusammengefasst, die Stadien 2 und mehr stehen für einen reduzierten Allgemeinzustand. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie hatten alle Patienten einen ECOG-PS von 0 oder 1 zu Studienbeginn. Der ECOG-PS war eine im Studienprotokoll vordefinierte Subgruppe für den Endpunkt Gesamtüberleben.

### *Geografische Region*

Es erfolgte eine Subgruppenanalyse nach geografischen Regionen, wodurch der Einfluss eventuell unterschiedlicher Versorgungssituationen untersucht wurde. Es wurden die Regionen Europa, Nordamerika, Südamerika, Asien und Australien/Ozeanien untersucht. Eine Subgruppenauswertung nach Ländern und Zentren wurde nicht vorgenommen. Dies ist in großen, internationalen und multizentrischen Studien nicht immer sinnvoll. Gründe, die auf ein Pooling der Zentren und Länder hindeuten, können folgende sein:

- Indikation – Bestimmte Indikationen (die ICH E9 nennt hier explizit die Onkologie [Mortalitätsstudien])
- Zentren – Hoher Anteil kleiner Zentren (d. h. wenige Patienten). Diese liefern vielfach zufällige bzw. wenig belastbare Effekte
- Länder – Ist der Anteil der kleinen Zentren/Länder im Sinne von wenigen Patienten hoch, so macht ein Fokus auf diese keinen Sinn (ICH E9). Dies gilt insbesondere in bestimmten Indikationen, in denen es keine Anhaltspunkte dafür gibt, dass der Zentreffekt Einfluss auf die Primär- und Sekundärvariablen hat. Die ICH E9 erwähnt hier beispielhaft Mortalitätsstudien.

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 Primärvariable zu erhalten (ICH E9). 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 ist nicht nur in der ICH E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen so definiert sind, dass sie in sich hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren homogen sind.

Deshalb wurde in der vorliegenden Studie ein Pooling auf Ebene der geografischen Region durchgeführt, da (i) viele kleine Zentren eingeschlossen wurden und (ii) eine Regionsdefinition gewählt wurde, die nach medizinischen Überlegungen homogen im Hinblick auf die Behandlungseffekte ist.

Tabelle 4-5: Darstellung der Häufigkeiten von Zentren, Ländern und Regionen in den Kategorien gesamt, weniger als zehn Patienten bzw. gleich oder mehr als zehn Patienten

Kategorie	Zentrum			Land			Region		
	n	%	% rand. Pat.	n	%	% rand. Pat.	n	%	% rand. Pat.
<b>Total</b>	194	100,0	100,0	31	100,0	100,0	5	100,0	100,0
<b>&lt;10 Pat./Arm</b>	189	97,4	89,3	20	64,5	14,8	1	20,0	1,4
<b>≥10 Pat./Arm</b>	5	2,6	10,7	11	35,5	85,2	4	80,0	98,6

n: Anzahl der jeweiligen Einheit (Zentrum, Land, Region), Pat.: Patienten, rand.: randomisiert

Aus Tabelle 4-5 wird ersichtlich, dass erst die Ebene Region relative robuste Daten liefert. Hier liegen mehr Regionen mit  $\geq 10$  Patienten/Arm vor als Regionen mit  $< 10$  Patienten. Bei Zentren und Ländern überwiegt die Anzahl mit  $< 10$  Patienten/Arm.

Es bleibt festzuhalten, dass in Fällen mit vielen kleinen Zentren (Ländern) und zu erwartendem geringem Einfluss auf die Behandlungseffekte, die ICH E9 explizit vorschlägt, die einzelnen Zentren/Länder zu poolen.

### **Weitere Subgruppen**

#### *Ethnie*

Die Betrachtung der ethnischen Zugehörigkeit sollte bei multinational durchgeführten Studien gemäß den Vorgaben der amerikanischen und der europäischen Zulassungsbehörde erfolgen [65, 66]. Grund für die Unterscheidung nach ethnischer Zugehörigkeit sind beobachtete Unterschiede in der Wirksamkeit von Arzneimitteln bei ethnischen Subgruppen. Hierfür werden intrinsische Faktoren, wie z. B. Unterschiede im Metabolismus oder in der Ausscheidung von Arzneimitteln sowie äußere Faktoren (Diät oder Umweltfaktoren) oder eine Kombination aus beidem angenommen. Die Subgruppe Ethnie wird als Teil der Demografie in der Studie GO28915 (OAK) untersucht. Es wird – basierend auf bekannten Unterschieden bezüglich der asiatischen Patienten – differenziert zwischen weiß, asiatisch und andere. Ethnie war eine im Studienprotokoll vordefinierte Subgruppe für den Endpunkt Gesamtüberleben.

#### *Raucherstatus*

Der Raucherstatus gilt als prognostischer Faktor und Rauchen gilt als Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Lungenkarzinomen. So haben aktive männliche Raucher ein 24-fach höheres Risiko, ein Lungenkarzinom zu entwickeln als lebenslange Nichtraucher [67]. Die Einteilung der Subgruppen nach Raucherstatus in der Studie GO28915 (OAK) erfolgte nach niemals oder aktuell/früher. Der Raucherstatus war eine im Studienprotokoll vordefinierte Subgruppe für den Endpunkt Gesamtüberleben.

### *Hirnmetastasen*

Patienten mit Hirnmetastasen haben eine schlechtere Prognose als Patienten, bei denen noch keine Fernmetastasen im Gehirn vorliegen [68]. In der vorliegenden Indikation treten Metastasen häufig im Gehirn auf [38]. Die Differenzierung erfolgte in der Studie GO28915 (OAK) nach Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein von Hirnmetastasen bei Studienbeginn.

### *EGFR-Mutationsstatus*

Mutationen des EGFR, die eine Zielstruktur für die Behandlung mit EGFR-Inhibitoren bieten [69-74], sind bei etwa 10-15% der kaukasischen Patienten mit einem pulmonalen Adenokarzinom festzustellen [75-77] und stellen einen positiv prädiktiven Faktor für die Wirksamkeit einer Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) beim fortgeschrittenen NSCLC dar [63]. Entsprechend lässt sich durch eine TKI-Therapie die Prognose von Patienten mit einem EGFR-positiven NSCLC verbessern. Patienten mit einer solchen Mutation mussten daher vor Einschluss in die Studie OAK eine entsprechende Therapie mit einem EGFR-TKI erhalten haben. Für die Patienten mit EGFR-Mutationen wird – basierend auf Ergebnissen zu anti-PD1-Behandlungen – diskutiert, ob in dieser Patientensubgruppe regelhaft von einem geringeren Behandlungseffekt zu einer Krebsimmuntherapie auszugehen ist [78, 79]. Entsprechend wird der EGFR-Mutationsstatus im Rahmen der Subgruppenanalysen in der Studie GO28915 (OAK) dargestellt. Der EGFR-Mutationsstatus war eine im Studienprotokoll vordefinierte Subgruppe für den Endpunkt Gesamtüberleben.

### *ALK-Translokationsstatus*

Durch ALK-Translokationen induzierte Fusionen des ALK-Gens (häufig mit dem Echinoderm Microtubule Associated Protein Like 4 [EML4]-Gen) fördern das Tumorwachstum durch Anregung der Zellproliferation und Hemmung der Apoptose [80-87]. Das ALK-induzierte Tumorwachstum kann durch spezifische ALK-Inhibitoren gehemmt werden [81] und stellt einen positiv prädiktiven Faktor für die Wirksamkeit einer Therapie mit einem ALK-Inhibitor beim fortgeschrittenen NSCLC dar [63]. Auf diese Weise lässt sich die Prognose von Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC verbessern. Wie auch bei Patienten mit EGFR-Mutationen ist der Stellenwert einer Krebsimmuntherapie bei Patienten mit ALK-Translokationen unklar. Patienten mit einer solchen Translokation mussten daher auch vor Einschluss in die Studie OAK eine entsprechende Therapie mit einem ALK-Inhibitor erhalten haben. Entsprechend wird der ALK-Translokationsstatus im Rahmen der Subgruppenanalysen in der Studie GO28915 (OAK) dargestellt.

## **Methodik der Selektion relevanter Subgruppen**

Für alle Wirksamkeitsendpunkte (inkl. Patient Reported Outcome [PRO]) wurden Subgruppenanalysen zu allen Merkmalen durchgeführt. Für die Verträglichkeitsendpunkte wurden Subgruppenanalysen zu allen SGB V relevanten Subgruppen sowie zum PD-L1-Expressionsstatus (TC/IC-Kombination in zwei Kategorien) durchgeführt.

Liefert der Interaktionstest einen p-Wert  $\geq 0,05$ , so erfolgt keine spezifische Darstellung der Subgruppenergebnisse und der Effektschätzer in den Subgruppen, sondern lediglich die

Darstellung des Gesamtschätzers. Ist der p-Wert  $<0,05$ , so liegt eine Effektmodifikation vor, das heißt es kann von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden. Bei Vorliegen einer Effektmodifikation werden die Ergebnisse zusätzlich zum Gesamtschätzer separat für jede Subgruppe berichtet. Die Darstellung dazu erfolgt analog zu den Endpunktergebnissen. Die Bedeutung dieser Effektmodifikation wird hinsichtlich statistischer und medizinischer Überlegungen, sowohl auf Studien- wie auch auf Endpunktebene diskutiert.

Eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgt nicht. Auch werden post hoc statistische Tests in der Regel unabhängig von der Anzahl der in der jeweiligen Analyse berücksichtigten Patienten bzw. Ereignisse durchgeführt, was insbesondere bei einer kleinen Patienten- und/oder Fallzahl in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

### Relevante Vorüberlegungen zur Selektion relevanter Subgruppen

Tabelle 4-6: Anzahl der berechneten Interaktionstests

	Datenschnitt	Anzahl der Variablen	Anzahl der Subgruppen	Anzahl der Tests
<b>Wirksamkeit (inklusive PRO)</b>	OAK: 7. Juli 2016	28	14	392
<b>Verträglichkeit</b>	OAK: 23. Januar 2017	25	5	125
<b>Gesamtzahl der Interaktionstests</b>				517

Es wurden vier Wirksamkeitsvariablen (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechraten, Dauer des Ansprechens) sowie die 24 Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 untersucht. Für die Verträglichkeit wurden die Endpunkte Patienten mit unerwünschten Ereignissen, mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 3, mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 4, mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 5, mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, mit Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses sowie alle unerwünschten Ereignisse mit einem Unterschied  $\geq 5\%$  zwischen den Behandlungsarmen untersucht. Da für die Verträglichkeitsendpunkte die insgesamt fünf oben genannten Subgruppen ausgewertet wurden und für die Wirksamkeitsendpunkte (inkl. PRO) alle 14 Subgruppen, ergeben sich 517 medizinisch zu beurteilende 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  $\alpha^*=0,999999999997\%$ . Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung 99,9999999997%. Wird nicht adjustiert, ergeben sich für die Sicherheitsendpunkte etwa 26 ( $517 \times 0,05$ ) zu erwartende falsch-positive Testergebnisse.

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

Tabelle 4-7 stellt die rein zufällig erwarteten Interaktionen den tatsächlich erhaltenen gegenüber.

Tabelle 4-7: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei verschiedenen, gegebenen Signifikanzniveaus

Subgruppe	Subgruppenmerkmal	Anzahl Interaktionen	
		p<0,05	
		Erhalten	Erwartet
Generelle Subgruppen			
Geografische Region	Nordamerika, Europa, Asien, Australien/Ozeanien, Südamerika	8	2,65
Geschlecht	männlich, weiblich	6	
Alter	<65 Jahre, ≥65 Jahre	3	
ECOG-PS	0, 1	3	
TC/IC-Kombination	TC1/2/3 oder IC1/2/3, TC0 und IC0	2	
Subgruppen nur für Mortalität, Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Raucherstatus	niemals, aktuell/früher	5	1,4
TC-Levels	TC0, TC1, TC2, TC3	5	
IC-Levels	IC0, IC1, IC2, IC3	2	
Ethnie	asiatisch, weiß, andere	2	
Histologie	Plattenepithel, nicht-Plattenepithel	2	
Hirnmetastase	ja, nein	1	
EGFR Mutationsstatus	positiv, negativ, unbekannt	1	
ALK Translokationsstatus	positiv, negativ, unbekannt	1	
Therapielinie	1, 2	0	
Gesamt		41	
ALK: Anaplastische Lymphomkinase, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor, IC: Immunzelle, TC: Tumorzelle			

Für die Subgruppen Geografische Region, Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und PD-L1-Expression (TC/IC-Kombination) wurden jeweils 53 (28+25) Subgruppentests durchgeführt, für die anderen Subgruppen jeweils 28. Somit ergibt sich eine rein zufällig erwartete Anzahl von 2,65 (=53x0,05) bzw. 1,4 (=28x0,05) Interaktionen.

Im Vergleich von erwarteter und tatsächlicher Anzahl an Interaktionen zeigt sich bei folgenden Variablen mehr signifikante Interaktionstests als zufällig erwartet: Geographische Region, Geschlecht, Raucherstatus und TC-Levels. Diese Subgruppenergebnisse werden nicht als Zufallsbefund bewertet. Um diese gesichert als Zufallsbefund einstufen zu können, muss noch auf Vorhandensein einer medizinisch-biologischen Rationale geprüft werden.

### **Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die häufiger auffällige Interaktionstests liefern**

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

Aus dem Verständnis medizinisch-biologischer Zusammenhänge können die in klinischen Studien identifizierten Interaktionen von Ergebnissen mit Effektmodifikatoren häufig begründet werden. Allerdings 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.

Die Bewertung der Interaktionen erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.2.

### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da ein direkter Vergleich gegenüber der zVT möglich ist, wird auf die Darstellung und die Beschreibung der Methodik von indirekten Vergleichen verzichtet.

---

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.



### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GO28915 (OAK) NCT02008227 Phase-III	ja	ja	laufend	Bis zum Verlust der klinischen Wirksamkeit (Atezolizumab) oder Abbruch bei Progression oder Toxizität (Docetaxel)	Therapiearm 1: Atezolizumab 1.200 mg intravenös alle 21 ( $\pm$ 3) Tage  Therapiearm 2: Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> intravenös alle 21 Tage
GO28753 (POPLAR) NCT01903993 Phase-II	ja	ja	laufend	Bis zum Verlust der klinischen Wirksamkeit (Atezolizumab) oder Abbruch bei Progression oder Toxizität (Docetaxel)	Therapiearm 1: Atezolizumab 1.200 mg intravenös alle 21 ( $\pm$ 2) Tage  Therapiearm 2: Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> intravenös an Tag 1 eines 21-Tage- Zyklus
YO29232 (IMpower210) NCT02813785 Phase-III	nein	ja	laufend	Bis zum Verlust der klinischen Wirksamkeit (Atezolizumab) oder Abbruch bei Progression oder Toxizität (Docetaxel)	Therapiearm 1: Atezolizumab 1.200 mg intravenös alle 21 ( $\pm$ 2) Tage  Therapiearm 2: Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> intravenös alle 21 Tage

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

Die Informationen in der Tabelle 4-8 haben den Stand vom 13. Juli 2017.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GO28753 (POPLAR)	Die Formulierung von Atezolizumab in dieser Studie entspricht nicht der zugelassenen Formulierung.
YO29232 IMpower210	Es handelt sich um eine laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse verfügbar sind.

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

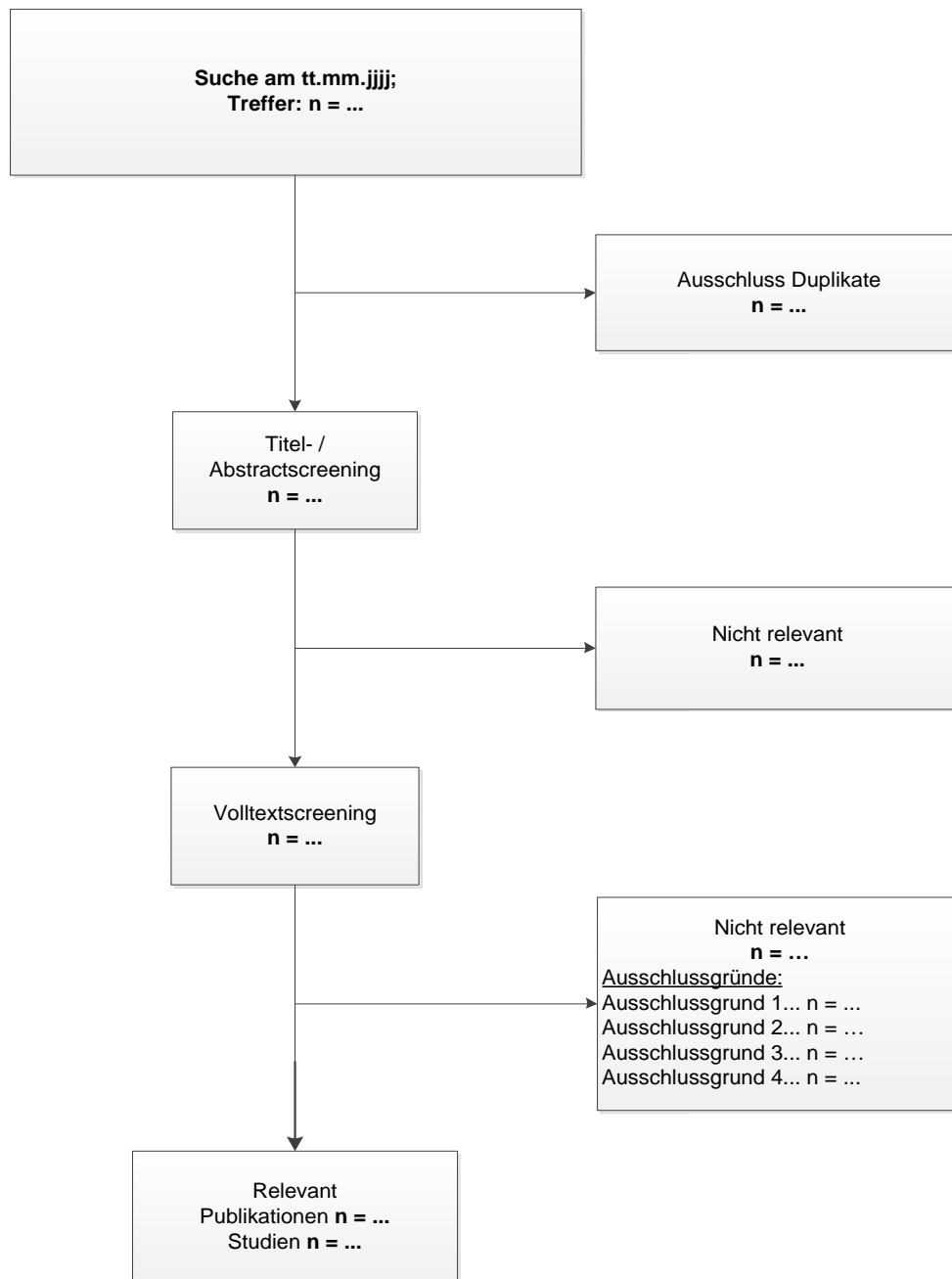


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT zu Atezolizumab in der gegenständigen Indikation wurde am 13. Juli 2017 in allen beschriebenen Datenbanken durchgeführt. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbliebenen 127 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abbildung 2) unterzogen, in dem sie gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Insgesamt drei Treffer wurden im Volltext begutachtet und durch beide

Reviewer als relevant eingestuft (Lancet Publikation OAK-Studie [88] plus zwei zugehörige Errata [89, 90]).

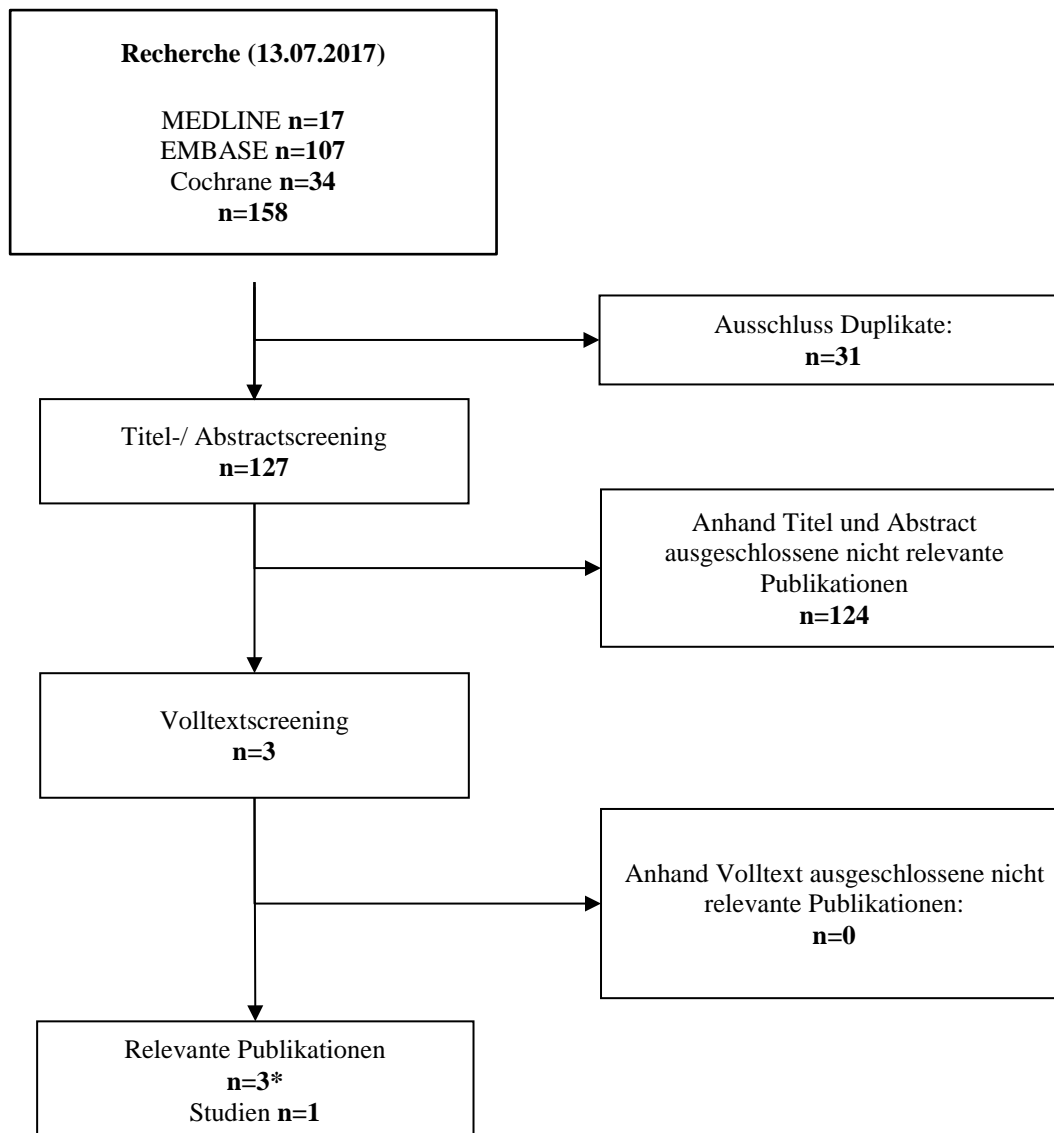


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (\*n=3: Summe aus n=1 Lancet Publikation OAK-Studie plus n=2 zugehörige Errata)

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert

wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
GO28915 (OAK)	ClinicalTrials.gov [91] EU-CTR [92] WHO ICTRP [93] PharmNet.Bund [94]	ja	ja	laufend (Ergebnisse publiziert/liegen in Register vor)

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.  
EU-CTR: EU Clinical Trials Register, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, WHO: Weltgesundheitsorganisation

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

Die Suche zur Identifizierung von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studienregistern wurde am 13. Juli 2017 in den Registern Clinicaltrials.gov, WHO-ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien. Insgesamt wurde nur die Studie GO28915 (OAK) identifiziert, welche den Einschlusskriterien entspricht (NCT02008227).

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
nicht zutreffend						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
GO28915 (OAK)	ja	ja	nein	ja [95]	ja [91-94]	ja [88]
<sup>a</sup> Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistreinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. <sup>b</sup> Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. <sup>c</sup> Zitat der Studienregistreinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GO28915 (OAK)	RCT, offen, parallel	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach Versagen einer vorherigen platinbasierten Chemotherapie	<p>Primäre Analysepopulation: Atezolizumab (N=425) Docetaxel (N=425)</p> <p>Sekundäre Analysepopulation: Atezolizumab (N=613) Docetaxel (N=612)</p>	<p>Laufend, Patientenrekrutierung beendet. Randomisierung erster Patient: 1. März 2014 Randomisierung letzter Patient: 29. April 2015 Primäre Analyse des OS nach 569 (geplant 595) Ereignissen am 7. Juli 2016. Zweite Analyse der Wirksamkeit für die Follow-up primäre Analysepopulation (primäre Analysepopulation zum zweiten Datenschnitt) nach 611 Ereignissen bzw. für die sekundäre Analysepopulation (1.225 randomisierte Patienten der ITT-Population) nach 865 (geplant 919) Ereignissen am 23. Januar 2017</p> <p><u>Atezolizumab-Arm:</u> Atezolizumab intravenös verabreicht alle 21 (±3) Tage. Behandlung bis zur Krankheitsprogression, der Rücknahme des Einverständ-</p>	<p>194 Studienzentren in 31 Ländern: USA (55), Frankreich (20), Spanien (10), Japan (16), Deutschland (9), Korea (6), Italien (12), Polen (5), Großbritannien (8), Türkei (2), Ungarn (4), Chile (3), Neuseeland (3), Thailand (3), Norwegen (1), Kanada (4), Taiwan (4), Schweiz (3), Portugal (3), Finnland (3), Niederlande (3), Ukraine (3), Griechenland (2), Österreich (3), Russland (2), Serbien (2), Brasilien (1), Guatemala (1), Argentinien (1), Panama (1), Schweden (1)</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> OS</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> PFS (RECIST v1.1) PFS (modified RECIST v1.1) ORR (RECIST v1.1) ORR (modified RECIST v1.1) DOR (RECIST v1.1) DOR (modified RECIST v1.1)</p> <p><u>Patientenberichtete Endpunkte:</u> Erhoben zur Studienvisite und nach Krankheitsprogression EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13 EQ-5D-3L</p> <p><u>Verträglichkeit:</u> UE</p>



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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				nisses, inakzeptabler Unverträglichkeit oder bis zum Tod 30 Tage Follow-up zum Überleben und UE .		
				<u>Docetaxel-Arm:</u> Docetaxel intravenös verabreicht alle drei Wochen. Behandlung bis zur Krankheitsprogression, der Rücknahme des Einverständnisses, inakzeptabler Unverträglichkeit oder bis zum Tod 30 Tage Follow-up zum Überleben und UE.		
DOR: Dauer des Ansprechens, EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30, EORTC QLQ-LC13: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Module, EQ-5D-3L: EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen, ITT: Intention To treat, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ORR: Objektive Ansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, UE: Unerwünschte Ereignisse						

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

Studie	Atezolizumab	Docetaxel	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
GO28915 (OAK)	1.200 mg Atezolizumab intravenös	75 mg/m <sup>2</sup> Docetaxel intravenös	<p><u>Atezolizumab-Arm:</u> Behandlung in 21-tägigen Zyklen: 1.200 mg (15 mg/kg) Atezolizumab intravenös verabreicht alle 21 (±3) Tage. Vor Erhalt der ersten Atezolizumab Dosis war keine Prämedikation erlaubt. Ab Zyklus ≥2 war auf Anweisung des behandelnden Arztes eine Prämedikation möglich. Behandlung bis zur Krankheitsprogression, der Rücknahme des Einverständnisses, inakzeptabler Unverträglichkeit oder bis zum Tod 30 Tage Follow-up zum Überleben und unerwünschten Ereignissen.</p> <p><u>Docetaxel-Arm:</u> Behandlung in 21-tägigen Zyklen: Prämedikation mit einem Steroid (z. B. Dexamethason) entsprechend lokaler Fachinformation. Anfangsdosis von 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel intravenös verabreicht alle drei Wochen. Modifikation der Dosierung nach lokalem Label. Behandlung bis zur Krankheitsprogression, der Rücknahme des Einverständnisses, inakzeptabler Unverträglichkeit oder bis zum Tod 30 Tage Follow-up zum Überleben und unerwünschten Ereignissen.</p>

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Gruppe	Atezolizumab N=425	Docetaxel N=425
<b>Alter in Jahren</b>		
MW (SD)	63,1 (9,4)	63,3 (9,3)
Median	63,0	64,0
<b>Alter in Jahren n (%)</b>		
<65 Jahre	235 (55,3)	218 (51,3)
≥65 Jahre	190 (44,7)	207 (48,7)
<b>Geschlecht n (%)</b>		
Weiblich	164 (38,6)	166 (39,1)
Männlich	261 (61,4)	259 (60,9)

<b>Gruppe</b>	<b>Atezolizumab N=425</b>	<b>Docetaxel N=425</b>
<b>Ethnie n (%)</b>		
Asiatisch	85 (20,0)	95 (22,4)
Weiß	302 (71,1)	296 (69,6)
Andere	38 (8,9)	34 (8,0)
<b>Geografische Region n (%)</b>		
Nordamerika	118 (27,8)	138 (32,5)
Europa <sup>a</sup>	220 (51,8)	193 (45,4)
Asien	75 (17,6)	84 (19,8)
Australien und Ozeanien	7 (1,6)	5 (1,2)
Südamerika	5 (1,2)	5 (1,2)
<b>Raucherstatus n (%)</b>		
Niemals	84 (19,8)	72 (16,9)
Aktuell oder früher	341 (80,2)	353 (83,1)
<sup>a</sup> einschließlich der Türkei MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

<b>Gruppe</b>	<b>Atezolizumab N=425</b>	<b>Docetaxel N=425</b>
<b>ECOG-PS n (%)</b>		
0	155 (36,5)	160 (37,6)
1	270 (63,5)	265 (62,4)
<b>Histologie<sup>a</sup> n (%)</b>		
Nicht-Plattenepithel	313 (73,6)	315 (74,1)
Plattenepithel	112 (26,4)	110 (25,9)
<b>Therapielinie n (%)</b>		
1	320 (75,3)	320 (75,3)
2	105 (24,7)	105 (24,7)
<b>Aktueller Krankheitsstatus n (%)</b>		
Lokal fortgeschritten	29 (6,8)	19 (4,5)
Metastasierte Erkrankung	396 (93,2)	406 (95,5)
<b>Anzahl der Metastasen zu Studienbeginn</b>		
MW (SD)	2,89 (1,43)	2,97 (1,32)

<b>Gruppe</b>	<b>Atezolizumab N=425</b>	<b>Docetaxel N=425</b>
<b>Lebermetastasen zu Studienbeginn n (%)</b>		
Ja	83 (19,5)	94 (22,1)
Nein	342 (80,5)	331 (77,9)
<b>Knochenmetastasen zu Studienbeginn n (%)</b>		
Ja	135 (31,8)	133 (31,3)
Nein	290 (68,2)	292 (68,7)
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn n (%)</b>		
Ja	38 (8,9)	47 (11,1)
Nein	387 (91,1)	378 (88,9)
<b>EGFR-Mutationsstatus n (%)</b>		
Positiv	42 (9,9)	43 (10,1)
Negativ	318 (74,8)	310 (72,9)
Unbekannt	65 (15,3)	72 (16,9)
<b>ALK-Translokationsstatus n (%)</b>		
Positiv	2 (0,5)	0 (0,0)
Negativ	223 (52,5)	201 (47,3)
Unbekannt	200 (47,1)	224 (52,7)
<b>KRAS-Mutationsstatus n (%)</b>		
Positiv	26 (6,1)	33 (7,8)
Negativ	99 (23,3)	104 (24,5)
Unbekannt	300 (70,6)	288 (67,8)
<sup>a</sup> per eCRF ALK: Anaplastische Lymphomkinase, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, eCRF: Electronic Case Report Form, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor, KRAS: Kirsten Rat Sarcoma-Gen, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Expressionsstatus, GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

<b>Gruppe</b>	<b>Atezolizumab N=425</b>	<b>Docetaxel N=425</b>
<b>IC Level</b>		
0	210 (49,4)	219 (51,5)
1	158 (37,2)	142 (33,4)
2	35 (8,2)	44 (10,4)
3	18 (4,2)	16 (3,8)
Unbekannt	4 (0,9)	4 (0,9)

<b>Gruppe</b>	<b>Atezolizumab N=425</b>	<b>Docetaxel N=425</b>
<b>TC Level</b>		
0	294 (69,2)	296 (69,6)
1	41 (9,6)	38 (8,9)
2	46 (10,8)	48 (11,3)
3	40 (9,4)	39 (9,2)
Unbekannt	4 (0,9)	4 (0,9)
<b>TC-IC-Kombination</b>		
TC1/2/3 oder IC1/2/3	241 (56,7)	222 (52,2)
TC0 und IC0	180 (42,4)	199 (46,8)
Unbekannt	4 (0,9)	4 (0,9)
IC: Immunzelle, TC: Tumorzelle		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer [Monate, GO28915 [OAK], Safety-Population, primäre Analysepopulation)

<b>Gruppe</b>	<b>Atezolizumab</b>	<b>Docetaxel</b>
N	422	401
MW (SD)	6,7 (7,2)	3,1 (3,4)
Median	3,5	2,1
Range	0-26	0-23
MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, sekundäre Analysepopulation)

<b>Gruppe</b>	<b>Atezolizumab N=613</b>	<b>Docetaxel N=612</b>
<b>Alter in Jahren</b>		
MW (SD)	62,7 (9,8)	62,9 (9,2)
Median	63,0	64,0
<b>Alter in Jahren n (%)</b>		
<65 Jahre	335 (54,6)	326 (53,3)
≥65 Jahre	278 (45,4)	286 (46,7)
<b>Geschlecht n (%)</b>		
Weiblich	235 (38,3)	233 (38,1)
Männlich	378 (61,7)	379 (61,9)

Gruppe	Atezolizumab N=613	Docetaxel N=612
<b>Ethnie n (%)</b>		
Asiatisch	124 (20,2)	125 (20,4)
Weiß	438 (71,5)	432 (70,6)
Andere	51 (8,3)	55 (9,0)
<b>Geografische Region n (%)</b>		
Nordamerika	160 (26,1)	185 (30,2)
Europa <sup>a</sup>	317 (51,7)	296 (48,4)
Asien	111 (18,1)	110 (18,0)
Australien und Ozeanien	11 (1,8)	6 (1,0)
Südamerika	14 (2,3)	15 (2,5)
<b>Raucherstatus n (%)</b>		
Niemals	112 (18,3)	96 (15,7)
Aktuell oder früher	501 (81,7)	516 (84,3)
<sup>a</sup> einschließlich der Türkei MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, GO28915 [OAK], ITT-Population, sekundäre Analysepopulation)

Gruppe	Atezolizumab N=613	Docetaxel N=612
<b>ECOG-PS n (%)</b>		
0	221 (36,1)	234 (38,2)
1	392 (63,9)	378 (61,8)
<b>Histologie<sup>a</sup> n (%)</b>		
Nicht-Plattenepithel	452 (73,7)	452 (73,9)
Plattenepithel	161 (26,3)	160 (26,1)
<b>Therapielinie n (%)</b>		
1	464 (75,7)	465 (76,0)
2	149 (24,3)	147 (24,0)
<b>Aktueller Krankheitsstatus n (%)</b>		
Lokal fortgeschritten	38 (6,2)	32 (5,2)
Metastasierte Erkrankung	575 (93,8)	580 (94,8)
<b>Anzahl der Metastasen zu Studienbeginn</b>		
MW (SD)	2,92 (1,45)	2,94 (1,31)

<b>Gruppe</b>	<b>Atezolizumab N=613</b>	<b>Docetaxel N=612</b>
<b>Lebermetastasen zu Studienbeginn n (%)</b>		
Ja	126 (20,6)	125 (20,4)
Nein	487 (79,4)	487 (79,6)
<b>Knochenmetastasen zu Studienbeginn n (%)</b>		
Ja	193 (31,5)	189 (30,9)
Nein	420 (68,5)	423 (69,1)
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn n (%)</b>		
Ja	52 (8,5)	66 (10,8)
Nein	561 (91,5)	546 (89,2)
<b>EGFR-Mutationsstatus n (%)</b>		
Positiv	60 (9,8)	53 (8,7)
Negativ	455 (74,2)	464 (75,8)
Unbekannt	98 (16,0)	95 (15,5)
<b>ALK-Translokationsstatus n (%)</b>		
Positiv	4 (0,7)	1 (0,2)
Negativ	315 (51,4)	289 (47,2)
Unbekannt	294 (48,0)	322 (52,6)
<b>KRAS-Mutationsstatus n (%)</b>		
Positiv	42 (6,9)	48 (7,8)
Negativ	149 (24,3)	139 (22,7)
Unbekannt	422 (68,8)	425 (69,4)
<sup>a</sup> per eCRF ALK: Anaplastische Lymphomkinase, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, eCRF: Electronic Case Report Form, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor, KRAS: Kirsten Rat Sarcoma-Gen, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Expressionsstatus, GO28915 [OAK], ITT-Population, sekundäre Analysepopulation)

<b>Gruppe</b>	<b>Atezolizumab N=613</b>	<b>Docetaxel N=612</b>
<b>IC Level</b>		
0	293 (47,8)	302 (49,3)
1	237 (38,7)	215 (35,1)
2	49 (8,0)	63 (10,3)
3	27 (4,4)	28 (4,6)
Unbekannt	7 (1,1)	4 (0,7)

Gruppe	Atezolizumab N=613	Docetaxel N=612
<b>TC Level</b>		
0	445 (72,6)	430 (70,3)
1	48 (7,8)	54 (8,8)
2	65 (10,6)	73 (11,9)
3	48 (7,8)	51 (8,3)
Unbekannt	7 (1,1)	4 (0,7)
<b>TC/IC-Kombination</b>		
TC1/2/3 oder IC1/2/3	346 (56,4)	337 (55,1)
TC0 und IC0	260 (42,4)	271 (44,3)
Unbekannt	7 (1,1)	4 (0,7)
IC: Immunzelle, TC: Tumorzelle		

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer [Monate], GO28915 [OAK], Safety-Population, sekundäre Analysepopulation)

Gruppe	Atezolizumab	Docetaxel
N	609	578
MW (SD)	6,9 (8,3)	3,0 (3,4)
Median	3,4	2,1
Range	0-32	0-30
MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

### Studiendesign

Die Studie GO28915 (OAK) ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene und aktivkontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel und wurde zunächst mit dem Einschluss von 850 Patienten geplant.

Eine Interimanalyse (Datenschnitt: 30. Januar 2015) der Phase-II-Studie GO28753 (POPLAR) zeigte für Patienten mit hoher PD-L1-Expression der Tumor- und Immunzellen (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  der Tumorzellen oder  $\geq 10\%$  der Immunzellen [TC3 oder IC3]) den größten Behandlungsvorteil bezüglich des Gesamtüberlebens. Deshalb wurde die



Patientenzahl der Phase-III-Studie GO28915 (OAK) auf ungefähr 1.100 (maximal 1.300) erhöht. So sollte sichergestellt werden, dass bei einer angenommenen Prävalenz der TC3- bzw. IC3-Patienten von 20% mindestens 220 Patienten mit hoher PD-L1-Expression an der Studie GO28915 (OAK) teilnehmen. Weitere Evidenz aus der später folgenden primären Analyse (Datenschnitt: 8. Mai 2015) der Phase-II-Studie GO28753 (POPLAR) zeigte jedoch, dass sich der Behandlungsvorteil von Atezolizumab nicht auf IC3- oder TC3-Patienten beschränkt. In der gesamten Patientenpopulation, einschließlich der Patienten mit noch fehlender oder schwach ausgeprägter PD-L1-Expression (PD-L1-Expression <1% [TC0 und IC0]), wurde ein signifikanter Überlebensvorteil festgestellt.

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde die primäre Analyse (Datenschnitt: 7. Juli 2016) der Studie GO28915 (OAK) mit den ursprünglich geplanten 850 Patienten (primäre Analysepopulation) durchgeführt. Dies stellt auch den Zeitpunkt der konfirmatorischen Auswertung der Studie GO28915 (OAK) dar und ist entsprechend die Hauptanalyse des vorliegenden Dossiers für alle Wirksamkeitsparameter sowie für die Lebensqualität. Für die Analyse der Verträglichkeit werden die Ergebnisse der Safety-Population (N=1.187) der 1.225 insgesamt eingeschlossenen Patienten (sekundäre Analysepopulation) zum sekundären Analysezeitpunkt (Datenschnitt: 23. Januar 2017) als Hauptanalyse betrachtet, da die kumulative Evidenz bei der Betrachtung der Verträglichkeit entscheidend ist, um gegebenenfalls auch seltene Ereignisse zu erfassen. Eine zusammenfassende Übersicht über die Datenschnitte der Studie GO28915 (OAK), die entsprechenden Analysepopulationen sowie die Definition der Hauptanalyse nach Endpunkten ist in Tabelle 4-22 dargestellt.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert und es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet. Stratifizierungsfaktoren waren der PD-L1-Expressionstatus (tumorinfiltrierende Immunzellen: IC0, IC1, IC2 und IC3), die Therapielinie (1 und 2) und die Histologie (Nicht-Plattenepithel vs. Plattenepithel). Die Behandlung erfolgte in beiden Armen in 21-tägigen Zyklen. Im Atezolizumab-Arm wurde den Patienten alle 21 ( $\pm 3$ ) Tage 1.200 mg Atezolizumab intravenös verabreicht. Vor Erhalt der ersten Atezolizumab Dosis war keine Prämedikation erlaubt. Die Arzneimittelformulierung des Prüfpräparates bestand aus 60 mg/ml Atezolizumab in 20 mM Histidinacetat, 120 mM Saccharose und 0,04% Polysorbat 20 mit einem pH-Wert von 5,8. Ab Zyklus  $\geq 2$  war auf Anweisung des behandelnden Arztes eine Prämedikation möglich. Im Docetaxel-Arm erfolgte eine Prämedikation mit einem Steroid (z. B. Dexamethason), danach wurde den Patienten eine Anfangsdosis von 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel intravenös verabreicht. In den darauffolgenden 21-tägigen Zyklen war eine Dosisanpassung nach Angaben der lokalen Fachinformation gestattet. Ebenso wie bei Docetaxel erfolgte die Behandlung mit Atezolizumab bis es keinen klinischen Nutzen mehr gab, bis zu einer Rücknahme des Einverständnisses, bis zum Auftreten einer nicht kontrollierbaren Toxizität oder bis zum Tod. Für die primäre Analysepopulation bestand keine Möglichkeit eines Crossover. Aufgrund des in der primären Analyse der Studie GO28915 (OAK) festgestellten Vorteils des Gesamtüberlebens im Atezolizumab-Arm ist es den Patienten der sekundären Analysepopulation im Docetaxel-Arm ab Amendment 6 des Studienprotokolls (7. Dezember 2016) erlaubt, in den Atezolizumab-Arm zu wechseln. Ein tatsächlicher Crossover zu Atezolizumab fand zwar bis zum

Datenschnitt am 23. Januar 2017 nicht statt, dennoch erhielten zahlreiche Patienten des Docetaxel-Arms eine andere Krebsimmuntherapie als Folgetherapie.

Die Studie GO28915 (OAK) wurde für die primäre Analysepopulation weltweit in 28 Ländern und 77 Studienzentren und für die sekundäre Analysepopulation in 31 Ländern und 194 Studienzentren durchgeführt. In den acht bzw. neun deutschen Studienzentren wurden 52 bzw. 92 Patienten rekrutiert. Die Verträglichkeit wurde regelmäßig von einem Independent Data Monitoring Committee untersucht.

Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben und die sekundären Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben, die objektive Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens bewertet durch den Prüfarzt mittels RECIST v1.1. Im Atezolizumab-Arm wurden zusätzlich das progressionsfreie Überleben, die objektive Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens mittels modifizierter RECIST (v1.1) Kriterien erhoben. Die Analysepopulation für die Wirksamkeitsendpunkte war die ITT-Population, definiert als alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie eine Behandlung erhalten haben. Die Analyse wurde entsprechend der bei Randomisierung zugeteilten Behandlung durchgeführt.

Es war keine Interimanalyse der Wirksamkeit geplant. Die erste Analyse der Wirksamkeit erfolgte für die primäre Analysepopulation (die ersten 850 randomisierten Patienten der ITT-Population) (ca. 595 Todesfälle). Die zweite Analyse der Wirksamkeit erfolgte für die sekundäre Analysepopulation (1.225 randomisierte Patienten der ITT-Population) (ca. 919 Todesfälle). Des Weiteren wurde zum sekundären Analysezeitpunkt das Follow-up der primären Analysepopulation für das Gesamtüberleben untersucht (611 Todesfälle).

Das aus der primären Analyse übrig bleibende Signifikanzniveau  $\alpha$  wurde für die sekundäre Analyse des Gesamtüberlebens verwendet. Für die Kontrolle der Typ-I-Fehlerrate der Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte in der primären und sekundären Analysepopulation eine Aufteilung des Signifikanzniveaus  $\alpha$  zwischen der ITT-Population und der TC1/2/3 oder IC1/2/3 Subgruppe der primären Analysepopulation. Das übrig bleibende  $\alpha$  wurde hierarchisch an die sekundäre Analysepopulation der 1.225 ITT-Patienten und deren PD-L1-Subgruppen weitergegeben. Die ersten Tests des Gesamtüberlebens wurden mit einem 3%-Signifikanzniveau  $\alpha$  für die ITT-Population und einem 2%-Signifikanzniveau  $\alpha$  für die TC1/2/3 oder IC1/2/3 Subgruppe der 850 Patienten der primären Analysepopulation durchgeführt. Falls eine dieser beiden Hypothesen abgelehnt wurde, wurde das verbleibende Signifikanzniveau aufgeteilt zwischen der ITT-Population und der TC1/2/3 oder IC1/2/3 Subgruppe der 1.225 Patienten der sekundären Analysepopulation. Das weitere verbleibende Signifikanzniveau wurde zuerst aufgeteilt zwischen der TC2/3 oder IC2/3 Subgruppe in der sekundären Analysepopulation der 1.225 Patienten und danach zwischen der TC3 oder IC3 Subgruppe der sekundären Analysepopulation.

Die Analyse der PRO (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) wurde zum Zeitpunkt der primären Analyse unter Verwendung der primären Analysepopulation sowie zum Zeitpunkt der sekundären Analyse unter Verwendung der sekundären Analysepopulation durchgeführt,

vorausgesetzt es lag zu Baseline und mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline ein Wert vor (Atezolizumab: N=613, Docetaxel: N=612).

Die Safety-Population umfasste all diejenigen der 1.225 randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der primären Analyse bzw. zum Zeitpunkt der sekundären Analyse mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (N=1.187).

## **Studienpopulation**

### ***Primäre Analysepopulation***

In der primären Studienpopulation waren die Patienten im Atezolizumab-Arm und im Docetaxel-Arm hinsichtlich der Charakterisierung der Demografie vergleichbar. Das mittlere Alter betrug 63,1 bzw. 63,3 Jahre. Der Anteil der männlichen Patienten betrug im Atezolizumab-Arm 61,4% und im Docetaxel-Arm 60,9%. Hinsichtlich der Ethnie und Region ergaben sich kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der Raucherstatus der mit Atezolizumab bzw. Docetaxel behandelten Patienten war vergleichbar.

Auch die krankheitsspezifischen Merkmale waren im Atezolizumab- und Docetaxel-Arm ähnlich. Bezüglich des ECOG-PS ergaben sich kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Atezolizumab: ECOG-PS 0: 36,5%; Docetaxel ECOG-PS 0: 37,6%). Der Anteil von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom lag bei 26,4% im Atezolizumab-Arm und bei 25,9% im Docetaxel-Arm. Bezüglich der Therapielinie und dem aktuellen Krankheitsstatus waren die beiden Behandlungsarme vergleichbar. Hinsichtlich der Anzahl der Metastasen zu Studienbeginn ergaben sich keine bedeutenden Abweichungen (2,89 bzw. 2,97). Des Weiteren war die Lokalisation der Metastasen vergleichbar. Im Atezolizumab-Arm hatten 19,5% der Patienten Leber-, 31,8% Knochen- und 8,9% Hirnmetastasen. Im Docetaxel-Arm wurden bei 22,1% der Patienten Leber-, 31,3% Knochen- und 11,1% Hirnmetastasen nachgewiesen. Der Mutationsstatus wurde nicht für alle Patienten erhoben, jedoch war der Anteil von Patienten mit einem positiven Mutationsstatus in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Im Atezolizumab-Arm hatten 9,9% einen positiven EGFR-Mutationsstatus, 0,5% einen positiven ALK-Translokationsstatus und 6,1% der Patienten einen positiven KRAS-Mutationsstatus und im Docetaxel-Arm hatten 10,1% einen positiven EGFR-Mutationsstatus, 7,8% der Patienten einen positiven KRAS-Mutationsstatus und kein Patient einen positiven ALK-Translokationsstatus.

Der PD-L1-Expressionsstatus war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Im Atezolizumab-Arm lagen die IC- bzw. TC-Level der Patienten bei IC0/TC0 49,4%/69,2%, IC1/TC1 37,2%/9,6%, IC2/TC2 8,2%/10,8% und IC3/TC3 4,2%/9,4%. Im Docetaxel-Arm lagen die IC- bzw. TC-Level der Patienten bei IC0/TC0 51,5%/69,6%, IC1/TC1 33,4%/8,9%, IC2/TC2 10,4%/11,3% und IC3/TC3 3,8%/9,2%. In beiden Behandlungsarmen war bei vier Patienten (0,9%) der PD-L1-Expressionsstatus unbekannt.

In der primären Analysepopulation ergab sich für den Atezolizumab-Arm eine mediane Behandlungsdauer von 3,5 Monaten bzw. für den Docetaxel-Arm von 2,1 Monaten.

Nach dem Zeitpunkt der ersten Progression hatten im Atezolizumab-Arm 39,3% der Patienten eine Folge-Chemotherapie, im Docetaxel-Arm waren es 26,6%. Eine nachfolgende Immuntherapie erhielten 4,2% der Patienten im Atezolizumab-Arm bzw. 15,3% im Docetaxel-Arm. Am häufigsten wurde dabei Nivolumab eingesetzt mit 3,5% bzw. 12,2% der Patienten und im Atezolizumab- bzw. Docetaxel-Arm. Kein Patient erhielt eine Folgetherapie mit Pembrolizumab.

### ***Sekundäre Analysepopulation***

Auch in der sekundären Analysepopulation waren die Patientencharakteristika zwischen dem Atezolizumab- und Docetaxel-Arm vergleichbar. Das mittlere Alter betrug 62,7 bzw. 62,9 Jahre, der Anteil der männlichen Patienten betrug im Atezolizumab-Arm 61,7% und im Docetaxel-Arm 61,9%. Hinsichtlich der Ethnie und Region ergaben sich kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der Raucherstatus der mit Atezolizumab bzw. Docetaxel behandelten Patienten war vergleichbar.

Auch die krankheitsspezifischen Merkmale waren im Atezolizumab- und Docetaxel-Arm der sekundären Analysepopulation ähnlich. Bezüglich des ECOG-PS ergaben sich kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Atezolizumab: ECOG-PS 0: 36,1%; Docetaxel ECOG-PS 0: 38,2%). Der Anteil von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom lag bei 26,3% im Atezolizumab-Arm und bei 26,1% im Docetaxel-Arm. Bezüglich der Therapielinie und dem aktuellen Krankheitsstatus waren die beiden Behandlungsarme vergleichbar. Hinsichtlich der Anzahl der Metastasen zu Studienbeginn ergaben sich keine bedeutenden Abweichungen (2,92 bzw. 2,94). Des Weiteren war die Lokalisation der Metastasen vergleichbar. Im Atezolizumab-Arm hatten 20,6% der Patienten Leber-, 31,5% Knochen- und 8,5% Hirnmetastasen. Im Docetaxel-Arm wurden bei 20,4% der Patienten Leber-, 30,9% Knochen- und 10,8% Hirnmetastasen nachgewiesen. Der Mutationsstatus wurde nicht für alle Patienten erhoben, jedoch war der Anteil von Patienten mit einem positiven Mutationsstatus in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Im Atezolizumab-Arm hatten 9,8% einen positiven EGFR-Mutationsstatus, 0,7% einen positiven ALK-Translokationsstatus und 6,9% der Patienten einen positiven KRAS-Mutationsstatus und im Docetaxel-Arm hatten 8,7% einen positiven EGFR-Mutationsstatus, 0,2% einen positiven ALK-Translokationsstatus und 7,8% der Patienten einen positiven KRAS-Mutationsstatus.

Der PD-L1-Expressionsstatus war in den Behandlungsarmen vergleichbar. Im Atezolizumab-Arm lagen die IC- bzw. TC-Level der Patienten bei IC0/TC0 47,8%/72,6%, IC1/TC1 38,7%/7,8%, IC2/TC2 8,0%/10,6% und IC3/TC3 4,4%/7,8%. Im Docetaxel-Arm lagen die IC- bzw. TC-Level der Patienten bei IC0/TC0 49,3%/70,3%, IC1/TC1 35,1%/8,8%, IC2/TC2 10,3%/11,9% und IC3/TC3 4,6%/8,3%. Im Atezolizumab-Arm war bei sieben Patienten (1,1%) der PD-L1-Expressionsstatus unbekannt, im Docetaxel-Arm betraf dies vier Patienten (0,7%).

In der sekundären Analysepopulation ergab sich für den Atezolizumab-Arm eine mediane Behandlungsdauer von 3,4 Monaten bzw. für den Docetaxel-Arm von 2,1 Monaten.

Nach dem Zeitpunkt der ersten Progression hatten im Atezolizumab-Arm 40,9% der Patienten eine Folge-Chemotherapie, im Docetaxel-Arm waren es 26,1%. Ein wesentlicher Unterschied zur primären Analysepopulation besteht bei der sekundären Analysepopulation im deutlichen prozentualen Anstieg der nachfolgenden Immuntherapie im Docetaxel-Arm. Eine nachfolgende Immuntherapie erhielten 5,4% der Patienten im Atezolizumab-Arm und 20,6% im Docetaxel-Arm (im Vergleich zu 15,3% in der primären Analysepopulation). Am häufigsten wurde dabei Nivolumab eingesetzt mit 4,7% bzw. 17,2% der Patienten im Atezolizumab- bzw. Docetaxel-Arm. Im Vergleich zur primären Analysepopulation stieg der Patientenanteil mit einer Nivolumab-Folgetherapie im Atezolizumab-Arm um 1,2% und im Docetaxel-Arm um 5,0%. Außerdem erhielten 0,5% der Patienten im Docetaxel-Arm eine Folgetherapie mit Pembrolizumab. Kein Patient des Atezolizumab-Arms erhielt eine Folgetherapie mit Pembrolizumab.

### Endpunkte und Datenschnitte

In der folgenden Tabelle 4-22 wird ein Überblick über die im Dossier untersuchten Endpunkte und Datenschnitte der Studie GO28915 (OAK) gegeben. Die jeweilige relevante Hauptanalyse wird zur Beschreibung des Zusatznutzens verwendet. Alle weiteren Analysen stellen Sensitivitätsanalysen dar.

Die Hauptanalyse für alle Wirksamkeitsendpunkte stellt der primäre Datenschnitt vom 7. Juli 2016 der primären Analysepopulation (850 Patienten) dar, da es sich hierbei um die konfirmatorische Auswertung handelt. Neben der sekundären Analysepopulation (1.225 Patienten) wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben auch die primäre Analysepopulation zum sekundären Analysezeitpunkt (Follow-up primäre Analysepopulation, Sensitivitätsanalyse) untersucht.

Für die Verträglichkeitsendpunkte stellt die sekundäre Analysepopulation (1.225 Patienten) vom 23. Januar 2017 die Hauptanalyse dar, da die kumulative Evidenz bei der Betrachtung der Verträglichkeit entscheidend ist, um mögliche seltene Ereignisse zu erkennen. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit aus dem ersten Datenschnitt vom 7. Juli 2016 sind im CSR in Modul 5 hinterlegt.

Tabelle 4-22: Überblick über die im Dossier untersuchten Endpunkte und Datenschnitte der Studie GO28915 (OAK)

Datenschnitt	7. Juli 2016, primärer Analysezeitpunkt	23. Januar 2017, sekundärer Analysezeitpunkt	
	primäre Analysepopulation	Follow-up primäre Analysepopulation	Sekundäre Analysepopulation
<b>Wirksamkeit</b>			
	<b>Hauptanalyse</b>		
<b>ITT-Population</b> Anzahl Patienten N	<b>850</b>	850	1.225
OS	<b>ja</b>	ja	ja

Datenschnitt	7. Juli 2016, primärer Analysezeitpunkt	23. Januar 2017, sekundärer Analysezeitpunkt	
Bezeichnung der Analysepopulation	primäre Analysepopulation	Follow-up primäre Analysepopulation	Sekundäre Analysepopulation
PFS	ja	nicht durchgeführt	ja
ORR	ja	nicht durchgeführt	ja
DOR	ja	nicht durchgeführt	ja
PRO: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13	ja	nicht durchgeführt	ja
<b>Verträglichkeit</b>			
			<b>Hauptanalyse</b>
<b>Safety-Population</b> Anzahl Patienten N	1.187	nicht durchgeführt	<b>1.187</b>
UE: Operationalisierung siehe Tabelle 4-46	ja	nicht durchgeführt	<b>ja</b>
DOR: Dauer des Ansprechens, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30, EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 1, ITT: Intention To Treat, ORR: Objektive Ansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, PRO: Patient Reported Outcome, UE: Unerwünschtes Ereignis			

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird nachfolgend anhand derjenigen Merkmale vorgenommen, die von deutschen und internationalen Guidelines als wesentlich für die Behandlung von NSCLC-Patienten identifiziert wurden. Neben den grundlegenden Aspekten wie Geschlecht, Ethnie, Alter und Raucherstatus wird auf Histologie, molekulare Pathologie, ECOG-PS und Metastasierungsstatus eingegangen.

Das Studienkollektiv der vorgelegten Studie GO28915 (OAK) beruht größtenteils auf Daten weißer Patienten (71%) und ist somit zu einem überwiegenden Prozentsatz auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Gemäß dem Münchener Tumorregister lag der Anteil männlicher Patienten am Gesamtkollektiv der NSCLC-Patienten in den Jahren 1988-2014 bei 66,3% [96], eine deutsche Beobachtungsstudie beschreibt die Geschlechtsverteilung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC im Zeitraum von 2003 bis 2008 mit 63% Männern und 37% Frauen [97], das iOMEDICO Tumorregister gibt das palliative Patientenkollektiv für NSCLC mit 69% männlichen Patienten an [98]. Diese Verteilung wird damit in beiden Studienarmen (insgesamt 61,8% männliche Patienten) gut abgebildet.

Das mittlere Alter der im Münchener Tumorregister erfassten Patienten lag bei 68,4 (SD 10,5) Jahren, die Daten des iOMEDICO Tumorregisters zeigen ein Alter von im Mittel 65 Jahren

(SD 9,5) bei Primärdiagnose. Die Daten der Tumorregister beschreiben alle erfassten NSCLC-Patienten unabhängig vom Performance- und Krankheits-Status. Die Daten der deutschen Beobachtungsstudie von Zietemann und Duell (2010) beschreiben ein unselektiertes NSCLC-Patientenkollektiv von Erstlinienpatienten mit einem medianen Alter von 65 Jahren, ebenfalls unabhängig von ihrem körperlichen Leistungszustand [97]. Die Patienten der Studie GO28915 (OAK) befanden sich im ECOG-Stadium 0 oder 1. Damit hatte etwa 1/3 der Patienten einen körperlichen Leistungszustand wie vor der Erkrankung und war nahezu uneingeschränkt in seiner Aktivität, bzw. traf für ungefähr 2/3 der Patienten zwar eine Einschränkung bei körperlicher Anstrengung zu, jedoch bei verbleibender Möglichkeit leichter körperlicher Arbeit. Diese Patienten stellen damit das NSCLC-Patientenkollektiv dar, für welches per deutscher und internationaler Leitlinien eine systemische Therapie im fortgeschrittenen Krankheitsstadium empfohlen wird [4, 56, 57]. Auf diese Weise lässt sich der etwas jüngere Altersschnitt in der Studie GO28915 (OAK, Median 64 Jahre) im Vergleich zu den nicht nach Leistungsstatus selektierten Daten aus den Tumorregistern und der deutschen Beobachtungsstudie ableiten [96-98].

Es ist unumstritten, dass Rauchen ein wesentlicher Auslösefaktor für Lungenkrebs ist. In Deutschland sind ca. 85-90% aller Lungenkrebserkrankungen auf das Rauchen zurückzuführen [99, 100]. Etwa 80% der hier aufgeführten Patienten haben eine Raucheranamnese und entsprechen damit einem typischen NSCLC-Kollektiv – ebenfalls gestützt durch die Daten der deutschen Beobachtungsstudie, in der 75% der Patienten eine Raucheranamnese hatten [97].

NSCLC sind nach Rolfo et al. (2013) zu etwa 34% Plattenepithelkarzinome [101]. In der deutschen Beobachtungsstudie von Zietemann et al. wurde bei 27% der NSCLC-Patienten ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert [97]. Mit ca. 26% Patienten mit Plattenepithelhistologie in der Studie GO28915 (OAK) entsprechen die Patienten auch in dieser Hinsicht einer typischen NSCLC-Kohorte.

Gemäß deutscher und internationaler Leitlinien sollen NSCLC-Patienten mit Treibermutationen zunächst eine zielgerichtete Therapie erhalten [4, 56, 57]. Dies entspricht den Einschlusskriterien der Studie GO28915 (OAK), die jeweils eine entsprechende zielgerichtete Therapie für Patienten mit diagnostizierten genetischen Aberrationen vorschrieben. Wie zu erwarten war, lag der Anteil der Patienten mit molekular-pathologischen Alterationen in der vorgelegten Studie bei jeweils wenigen Prozent: KRAS-Mutationen bei 7,3%, aktivierende EGFR-Mutationen bei 9,2% und ALK-Translokationen bei 0,4%.

Bei etwa 30-40% der NSCLC-Patienten zeigen sich im fortgeschrittenen Stadium Knochenmetastasierungen [56, 97]; im iOMEDICO Tumorregister zeigt sich zu Beginn der palliativen Behandlung bei 22,4% der Patienten eine Knochenmetastasierung, die im weiteren Verlauf der Erkrankung auf 27,4% ansteigt [98]. Der Anteil der Patienten mit Knochenmetastasierungen in der Studie GO28915 (OAK) lag bei 31,2% und entspricht damit dem zu erwartenden Anteil.

Zerebrale Metastasierungen stellen ein weiteres wesentliches Merkmal der Erkrankung dar. Das iOMEDICO Tumorregister beschreibt für 11,8% der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC eine Metastasierung ins Gehirn [98]. In der Studie GO28915 (OAK) zeigten sich in 10,0% der Patienten zerebrale Metastasen.

94,3% der Patienten der Studie GO28915 (OAK) hatten eine metastasierte Erkrankung, alle anderen Patienten zeigten ein lokal fortgeschrittenes Karzinom. Damit entsprechen über 90% der NSCLC-Patienten der Studie GO28915 (OAK) einem Patientenkollektiv mit fortgeschrittenem, nicht mehr kurativ behandelbaren NSCLC im Stadium IV.

Die Population der Studie GO28915 (OAK) ist folglich sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Ethnie, als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien auf den deutschen Versorgungskontext von NSCLC-Patienten im palliativen Therapiesetting übertragbar. Die Patientencharakteristika entsprechen darüber hinaus auch den Daten aus anderen Zulassungsstudien von Krebsimmuntherapeutika im Indikationsgebiet [78, 102, 103].

#### 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 4-23: 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			
GO28915 (OAK)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Randomisierung der Studie GO28915 (OAK) erfolgte mittels eines Interactive Web/Voice Response System (IxRS). Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der



Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Es erfolgte keine Verblindung. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Auch sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential 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 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Teil 1

Studie	OS	PFS	Tumoransprechen (ORR, DOR)	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30
GO28915 (OAK)	ja	ja	ja	ja
DOR: Dauer des Ansprechens, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30, ORR: Objektive Ansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben				

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Teil 2

Studie	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30	Verträglichkeit
GO28915 (OAK)	ja	ja	ja
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30, EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13			

Die Überbegriffe Tumoransprechen, Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 umfassen jeweils mehrere Endpunkte. Die Kriterien zum Verzerrungspotenzial werden über den zugrunde liegenden Fragebogen abgebildet. Das Verzerrungspotenzial kann für diese Endpunkte ebenfalls gemeinsam bewertet werden. Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Verträglichkeit erfolgt getrennt für Patienten mit unerwünschten Ereignissen, Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Patienten mit

Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses und für Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen.

#### **4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT**

##### **4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT**

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
GO28915 (OAK)	<p>Das Gesamtüberleben war der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts noch am Leben waren, wurde zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patient nachweislich am Leben war.</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, zu denen nach Baseline keine Überlebensdaten vorlagen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung plus einen Tag zensiert.</p>

*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 Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO28915 (OAK)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention To Treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt der Studie GO28915 (OAK). Es waren keine Zwischenanalysen geplant. Die primäre Analyse des Gesamtüberlebens umfasste einen Vergleich der beiden Behandlungsgruppen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR der Mortalität und das entsprechende 95% KI wurden mit einem

Cox-Regressionsmodell berechnet und das mediane Gesamtüberleben mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

Die primäre Analysepopulation bestand aus den ersten 850 randomisierten Patienten. Mit dieser Population wurde zum Datenschnitt 7. Juli 2016 die konfirmatorische Hauptanalyse durchgeführt. Diese konfirmatorische Analyse der primären Analysepopulation stellt die für die Nutzenbewertung relevante Analyse des Gesamtüberlebens dar.

Die sekundäre Analysepopulation bestand aus allen 1.225 randomisierten Patienten. Mit dieser Population wurde zum Datenschnitt 23. Januar 2017 das Gesamtüberleben ein weiteres Mal analysiert.

Zusätzlich wurde zum Datenschnitt 23. Januar 2017 für die ersten 850 Patienten eine Follow-up Analyse durchgeführt. Diese Analyse trägt der Tatsache Rechnung, dass die 375 zusätzlich rekrutierten Patienten, die Teil der sekundären Analysepopulation sind, häufiger eine Immuntherapie als Folgetherapie erhielten.

Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analyse des Gesamtüberlebens war für die primäre Analysepopulation (ungefähr 595 Todesfälle) und für die sekundäre Analysepopulation (ungefähr 919 Todesfälle) geplant.

Aufgrund des in der primären Analyse der Studie GO28915 (OAK) festgestellten Vorteils des Gesamtüberlebens im Atezolizumab-Arm ist es den Patienten der sekundären Analysepopulation im Docetaxel-Arm ab Amendment 6 des Studienprotokolls (7. Dezember 2016) erlaubt, in den Atezolizumab-Arm zu wechseln (Crossover). Bis zum kurz darauf folgenden Datenschnitt am 23. Januar 2017 wurde jedoch kein Crossover beobachtet.

Bei der Studie GO28915 (OAK) handelt es sich um eine offene Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, jedoch ist das Gesamtüberleben ein harter klinischer Endpunkt, welcher verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder anderen Beurteilenden erhoben werden kann. Das Fehlen einer Verblindung ist somit für die Aussagekraft der Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben nicht relevant. Des Weiteren konnten keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

Für diesen Endpunkt werden Daten zu folgenden Datenschnitten bzw. Analysepopulationen dargestellt:

- 7. Juli 2016:
  - Primäre Analysepopulation (850 Patienten)

- 23. Januar 2017:
  - Follow-up primäre Analysepopulation (850 Patienten)
  - Sekundäre Analysepopulation (1.225 Patienten)

Die Analysen des späteren Datenschnitts sind als ergänzende oder Sensitivitätsanalysen zu werten.

*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.*

### Datenschnitt 7. Juli 2016

Tabelle 4-28: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Studie GO28915 (OAK)	Atezolizumab N=425	Docetaxel N=425
Anzahl Ereignisse n (%)	271 (63,8)	298 (70,1)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) [95%-KI] <sup>a</sup>	13,8 [11,8; 15,7]	9,6 [8,6; 11,2]
<i>Stratifizierte Analyse<sup>b</sup></i>		
HR	0,73	
[95%-KI]	[0,62; 0,87]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,0003	
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR	0,73	
[95%-KI]	[0,62; 0,86]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,0002	
<sup>a</sup> nach Brookmeyer-Crowley		
<sup>b</sup> Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach IC Levels per IxRS, Histologie per eCRF und Therapielinie per IxRS		
eCRF: Electronic Case Report Form, HR: Hazard Ratio, IC: Immunzelle, IxRS: Interactive Web/Voice Response System, KI: Konfidenzintervall		

Für die primäre Analysepopulation zeigte sich sowohl in der stratifizierten (HR [95%-KI]: 0,73 [0,62; 0,87], p=0,0003) als auch in der unstratifizierten Analyse (HR [95%-KI]: 0,73 [0,62; 0,86], p=0,0002) (Sensitivitätsanalyse) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel.

Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab-Arm 13,8 Monate und im Docetaxel-Arm 9,6 Monate. Dies entspricht einer 4,2-monatigen Verlängerung des Überlebens unter einer Atezolizumab-Therapie gegenüber einer Docetaxel-Therapie.

Abbildung 3 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben. Die Auftrennung der beiden Kurven ist deutlich zu erkennen. Der Vorteil des Gesamtüberlebens zeigt sich konsistent über die Zeit hinweg.

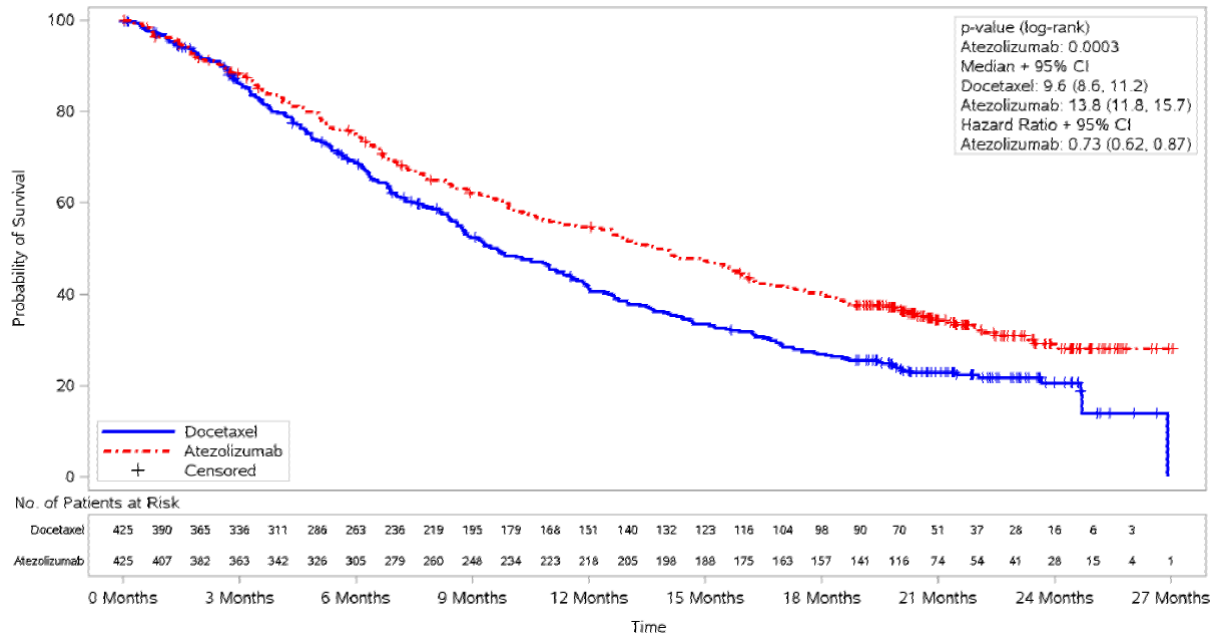


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)  
CI: Konfidenzintervall

Eine Besonderheit von Atezolizumab in dieser Indikation ist die Tatsache, dass der Überlebensvorteil für alle Histologien und PD-L1-Expressionstatus gegeben ist. Im Folgenden werden aufgrund der unmittelbaren therapeutischen Relevanz ergänzend die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben auch in Bezug auf Histologie wie auch PD-L1-Expressionsstatus dargestellt.

### ***Gesamtüberleben nach Histologie***

Für Patienten mit plattenepithelialer Histologie der primären Analysepopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel (unstratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,73 [0,54; 0,98], p=0,0383).

Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab-Arm 8,9 Monate und im Docetaxel-Arm 7,7 Monate. Dies entspricht einer 1,2-monatigen Verlängerung des Überlebens unter einer Atezolizumab-Therapie gegenüber einer Docetaxel-Therapie.

Abbildung 4 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Patienten mit plattenepithelialer Histologie. Vergleichbar mit der ITT-Population der primären

Analysepopulation lässt sich auch hier eine Auftrennung der beiden Kurven deutlich erkennen. Der Vorteil des Gesamtüberlebens zeigt sich konsistent über die Zeit hinweg.

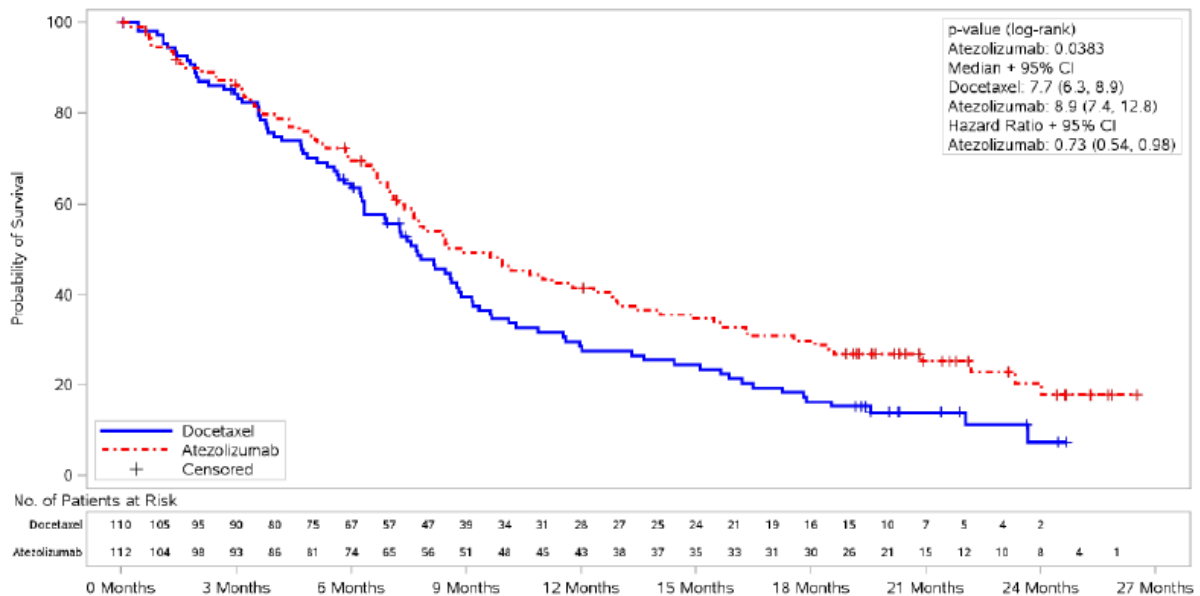


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (Patienten mit plattenepithelialer Histologie, primäre Analysepopulation)  
CI: Konfidenzintervall

Für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie der primären Analysepopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel (unstratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,73 [0,60; 0,89],  $p=0,0015$ ).

Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab-Arm 15,6 Monate und im Docetaxel-Arm 11,2 Monate. Dies entspricht einer 4,4-monatigen Verlängerung des Überlebens unter einer Atezolizumab-Therapie gegenüber einer Docetaxel-Therapie.

Abbildung 5 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Vergleichbar zu der ITT-Population sowie zu den Patienten mit plattenepithelialer Histologie der primären Analysepopulation lässt sich auch bei dieser Analyse eine deutliche Auftrennung der beiden Kurven erkennen. Der Vorteil des Gesamtüberlebens zeigt sich konsistent über die Zeit hinweg.

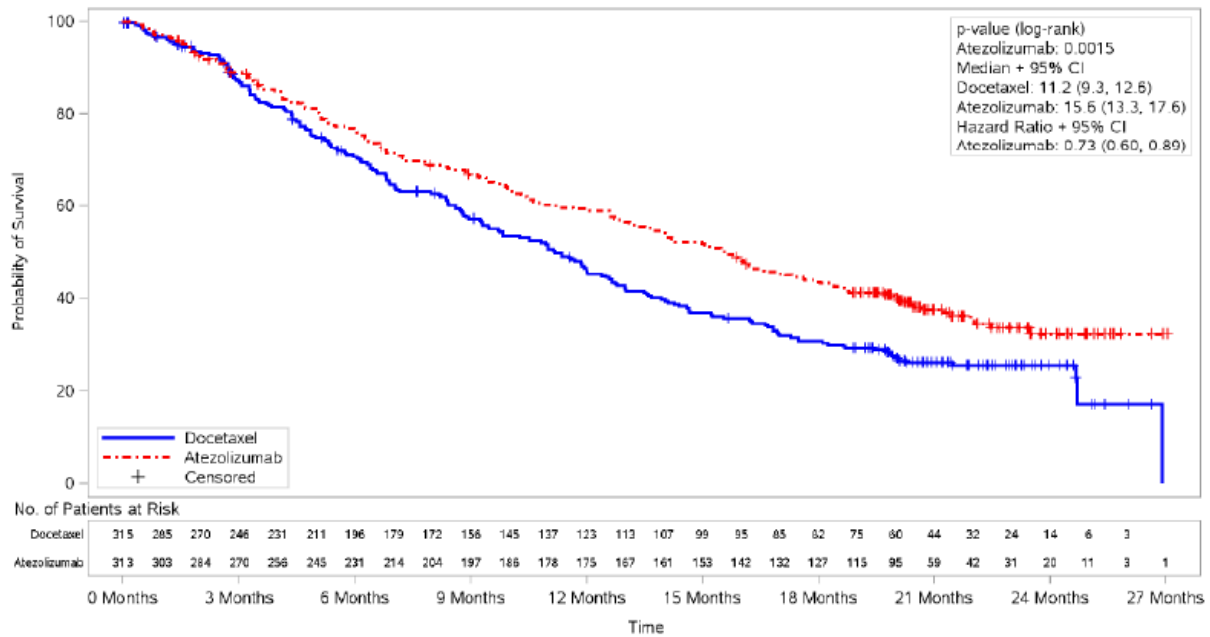


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie, primäre Analysepopulation)

CI: Konfidenzintervall

### ***Gesamtüberleben nach PD-L1-Expressionsstatus***

Für Patienten mit positivem PD-L1-Expressionsstatus (PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  der Tumor- oder der Immunzellen [TC1/2/3 oder IC1/2/3]) der primären Analysepopulation zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,74 [0,58; 0,93],  $p=0,0102$ ).

Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab-Arm 15,7 Monate und im Docetaxel-Arm 10,3 Monate. Dies entspricht einer 5,4-monatigen Verlängerung des Überlebens unter einer Atezolizumab-Therapie gegenüber einer Docetaxel-Therapie.

Abbildung 6 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Patienten mit positivem PD-L1-Expressionsstatus (TC1/2/3 oder IC1/2/3). Vergleichbar zu der ITT-Population der primären Analysepopulation lässt sich auch für diese Patienten eine Auftrennung der beiden Kurven deutlich erkennen.



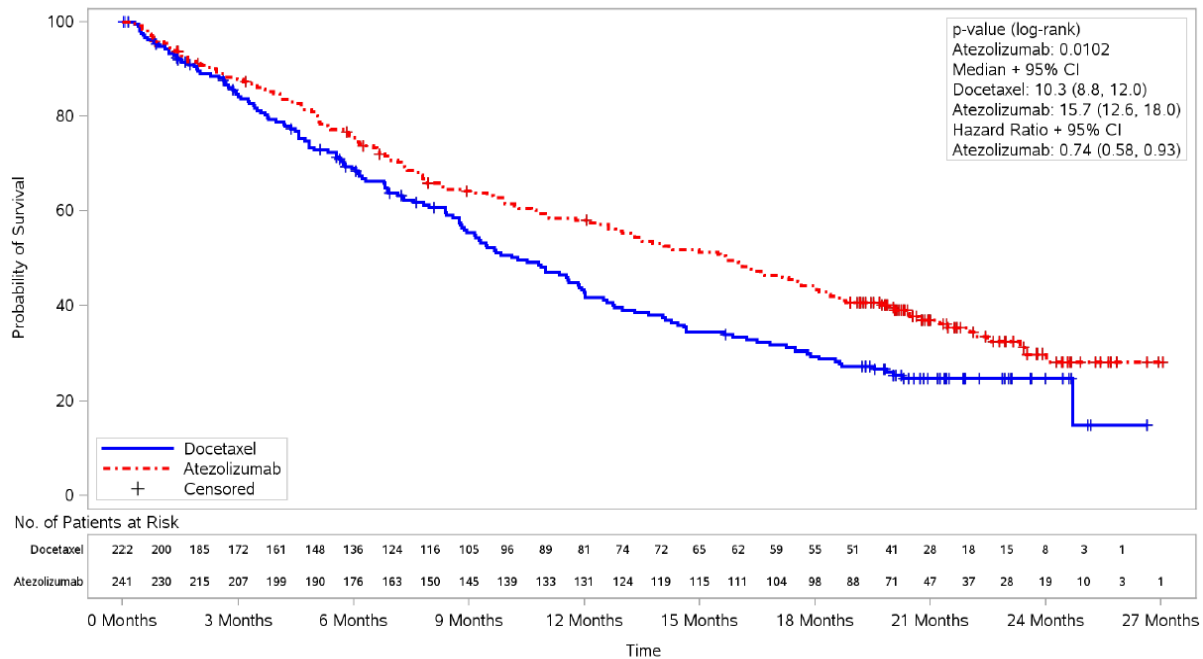


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (Patienten mit TC1/2/3- oder IC1/2/3, primäre Analysepopulation)  
CI: Konfidenzintervall

Für Patienten mit nicht/gering nachweisbarer PD-L1-Expression (PD-L1-Expression <1% [TC0 und IC0]) der primären Analysepopulation zeigte sich ebenso ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel (unstratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,75 [0,59; 0,96], p=0,0215).

Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab-Arm 12,6 Monate und im Docetaxel-Arm 8,9 Monate. Dies entspricht einer 3,7-monatigen Verlängerung des Überlebens unter einer Atezolizumab-Therapie gegenüber einer Docetaxel-Therapie.

Abbildung 7 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Patienten mit nicht/gering nachweisbarer PD-L1-Expression (TC0 und IC0). Ähnlich zu der ITT-Population der primären Analysepopulation sowie zu den Patienten mit positivem PD-L1-Expressionsstatus (TC1/2/3 oder IC1/2/3) lässt sich auch für diese Patienten eine Auftrennung der beiden Kurven deutlich erkennen. Erklärt werden kann die im Vergleich zur den Ergebnissen der ITT spätere Auftrennung der Kurven möglicherweise durch den Wirkmechanismus einer PD-L1-Blockade durch Atezolizumab im Rahmen des T-Zell-Primings (siehe auch Modul 2, Kapitel 2.1.2). Der Vorteil des Gesamtüberlebens zeigt sich konsistent über die Zeit hinweg.

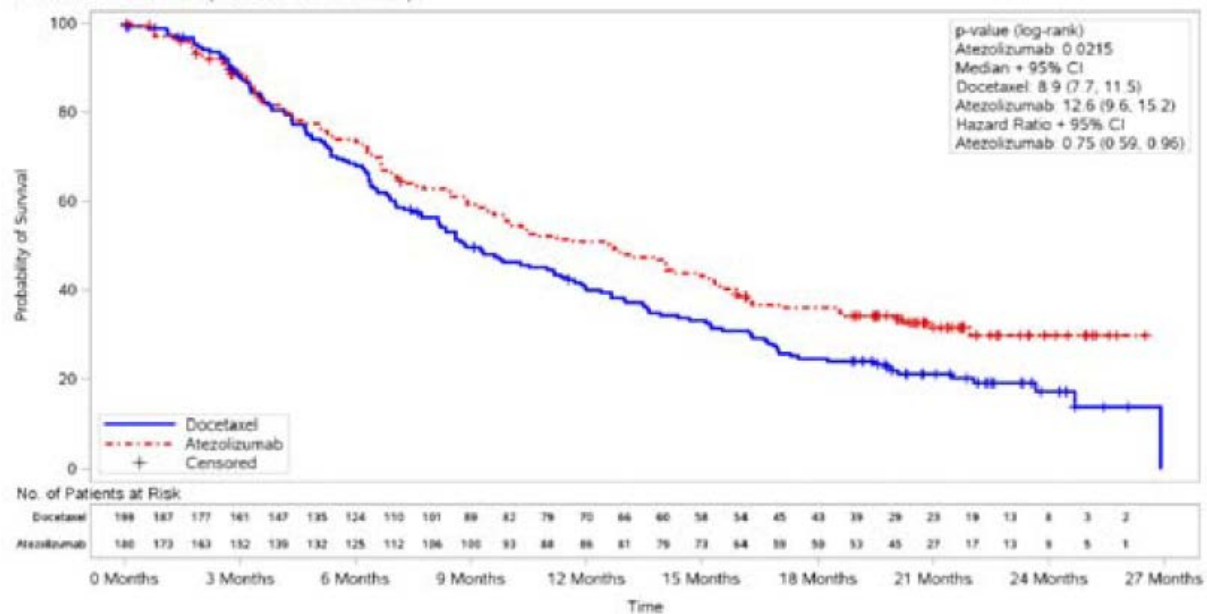


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (Patienten mit TC0 und IC0; primäre Analysepopulation)  
CI: Konfidenzintervall

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben verdeutlichen, dass in der ITT-Population, unabhängig der Histologie (Abbildung 4 und Abbildung 5) und ebenfalls unabhängig des PD-L1-Expressionsstatus (Abbildung 6 und Abbildung 7) jeweils ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel vorliegt. Somit steht Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Atezolizumab erstmalig eine Krebsimmuntherapie zur Verfügung, die auch bei nicht/gering nachweisbarer PD-L1-Expression einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen konnte.

### Datenschnitt 23. Januar 2017 (Weitere Sensitivitätsanalysen)

#### *Follow-up primäre Analysepopulation*

In der Follow-up primäre Analysepopulation zeigte sich ebenfalls sowohl in der stratifizierten (HR [95%-KI]: 0,75 [0,64; 0,89],  $p=0,0006$ ) als auch in der unstratifizierten Analyse (HR [95%-KI]: 0,75 [0,64; 0,88],  $p=0,0003$ ) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel. Das HR der primären Analysepopulation verändert sich kaum zwischen den beiden Datenschnitten (7. Juli 2016 und 23. Januar 2017). Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab-Arm 13,8 Monate und im Docetaxel-Arm 9,6 Monate.

#### *Sekundäre Analysepopulation*

Auch für die sekundäre Analysepopulation bestätigte sich der signifikante Überlebensvorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel sowohl in der stratifizierten (HR [95%-KI]: 0,80 [0,70; 0,92],  $p=0,0012$ ) als auch in der unstratifizierten Analyse (HR [95%-KI]: 0,80 [0,70; 0,91],  $p=0,0008$ ). Die leichte Veränderung des HR ist vermutlich

dadurch zu erklären, dass die 375 zusätzlich zur primären Analysepopulation (850 Patienten) rekrutierten Patienten, die Teil der sekundären Analysepopulation sind (insgesamt 1.225 Patienten), im Docetaxel-Arm als Folgetherapie häufiger eine Immuntherapie erhielten. Dies ist wahrscheinlich durch die zunehmende Verfügbarkeit anderer Immuntherapien und deren Aufnahme in internationale Leitlinien bedingt. Unterstützt wird diese Vermutung durch die Tatsache, dass diese leichte Veränderung der HR nur bei der sekundären Analysepopulation zu beobachten ist, nicht jedoch beim Follow-up der primären Analysepopulation. Es erscheint somit plausibel, dass die Veränderung durch die zuletzt analysierten 375 Patienten verursacht wurde und nicht ein Effekt der verlängerten Beobachtungszeit ist.

Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab-Arm 13,3 Monate und im Docetaxel-Arm 9,8 Monate. Dies entspricht einer 3,5-monatigen Verlängerung des Überlebens unter einer Atezolizumab-Therapie gegenüber einer Docetaxel-Therapie.

Der Vorteil von Atezolizumab gegenüber Docetaxel bezüglich des Gesamtüberlebens der primären Analysepopulation bestätigte sich sowohl in der Follow-up primären Analysepopulation als auch in der sekundären Analysepopulation.

*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 im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Erhebung und Bewertung der Endpunkte erfolgte nach international akzeptierten Standards, die so auch in den Leitlinien beschrieben und durchgeführt werden [10]. Dabei ist das Gesamtüberleben ein eindeutiger Parameter für die Beurteilung der Wirksamkeit. Da für die zugrundeliegende Studienpopulation die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) und da es sich bei dem Endpunkt Gesamtüberleben um einen objektiven Endpunkt handelt, sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

#### 4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
GO28915 (OAK)	PFS war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat. Das Prüfarzt-beurteilte PFS wurde anhand der RECIST v1.1 Kriterien bestimmt. Das PFS von Patienten, die bis zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts keine Krankheitsprogression aufwiesen und nicht verstorben waren, wurde zensiert zum Zeitpunkt der letzten verwertbaren Tumorbeurteilung. Das PFS von Patienten, die nach Baseline keine Tumorbeurteilung aufwiesen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung plus einen Tag zensiert.
PFS: Progressionsfreies Überleben, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

*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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO28915 (OAK)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention To Treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Stratifizierungsfaktoren waren der PD-L1-Status (Immunzellen: IC0, IC1, IC2 und IC3), die Histologie und die Therapielinie. Das HR des progressionsfreien Überlebens und das entsprechende 95%-KI wurden über ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell berechnet. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde mit der Kaplan-Meier Methode geschätzt und das 95%-KI des medianen progressionsfreien Überlebens mit der Brookmeyer-Crowley-Methode. Als Sensitivitätsanalysen wurde außerdem zusätzlich eine unstratifizierte Analyse geplant.

Der Wirkmechanismus einer Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab kann zu speziellen Ansprechmustern (wie beispielsweise verzögertem Tumoransprechen oder Pseudoprogression) führen, die eine Beurteilung des progressionsfreien Überlebens erschweren. Entsprechend ist die Eignung dieses Endpunkts für die Beurteilung der Morbidität limitiert. Aufgrund des offenen Studiendesigns und aufgrund des Wirkmechanismus von Atezolizumab kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben nicht ausgeschlossen werden.

Für diesen Endpunkt werden Daten zu folgenden Datenschnitten dargestellt:

- 7. Juli 2016:
  - Primäre Analysepopulation (850 Patienten)
- 23. Januar 2017:
  - Sekundäre Analysepopulation (1.225 Patienten)

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

#### Datenschnitt 7. Juli 2016

Tabelle 4-31: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Studie GO28915 (OAK)	Atezolizumab N=425	Docetaxel N=425
<b>PFS</b>		
Anzahl Ereignisse n (%)	380 (89,4)	375 (88,2)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95%-KI] <sup>a</sup>	2,8 [2,6; 3,0]	4,0 [3,3; 4,2]
<i>Stratifizierte Analyse<sup>b</sup></i>		
HR	0,95	
[95%-KI]	[0,82; 1,10]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,4928	
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR	0,93	
[95%-KI]	[0,81;1,08]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,3596	
<sup>a</sup> nach Brookmeyer-Crowley		
<sup>b</sup> Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach IC Levels per IxRS, Histologie per eCRF und Therapielinie per IxRS		
eCRF: Electronic Case Report Form, HR: Hazard Ratio, IC: Immunzelle, IxRS: Interactive Web/Voice Response System, KI: Konfidenzintervall, PFS: Progressionsfreies Überleben		

Für die ITT-Population der primären Analysepopulation der Studie GO28915 (OAK) zeigte sich sowohl in der stratifizierten (HR [95%-KI]: 0,95 [0,82; 1,10],  $p=0,4928$ ) als auch in der unstratifizierten Analyse (HR [95%-KI]: 0,93 [0,81; 1,08],  $p=0,3596$ ) (Sensitivitätsanalyse) kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens.

Für das mediane progressionsfreie Überleben ergab sich im Atezolizumab-Arm eine Dauer von 2,8 Monaten und im Docetaxel-Arm eine Dauer von 4,0 Monaten.

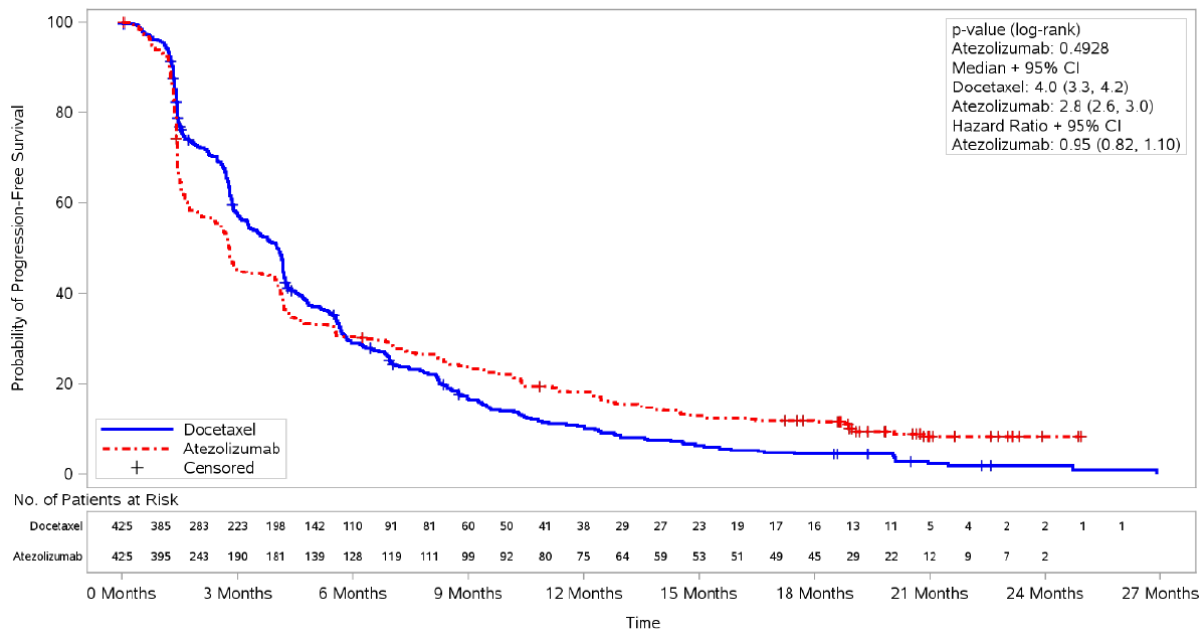


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)

CI: Konfidenzintervall

### Datenschnitt 23. Januar 2017 (Weitere Sensitivitätsanalysen)

#### *Sekundäre Analysepopulation*

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens der ITT-Population der sekundären Analysepopulation bestätigte die Ergebnisse der primären Analysepopulation. Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,96 [0,85; 1,08],  $p=0,4981$ , unstratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,95 [0,85; 1,08],  $p=0,4532$ ).

Für das mediane progressionsfreie Überleben ergab sich im Atezolizumab-Arm eine Dauer von 2,7 Monaten und im Docetaxel-Arm eine Dauer von 3,8 Monaten.

Für das progressionsfreie Überleben bestand in der Studie GO28915 (OAK) weder für die primäre, noch für die sekundäre Analysepopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

*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.*

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

Da nur eine relevante Studie im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Erhebung und Bewertung der Endpunkte erfolgte nach international akzeptierten Standards, die so auch in den Leitlinien beschrieben und durchgeführt werden [10, 104].

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

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

#### **4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT**

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

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

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



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

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

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

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

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
GO28915 (OAK)	<p>Das Tumoransprechen wurde als objektive Ansprechrates (ORR) und Dauer des Ansprechens (DOR) erhoben. ORR und DOR stellten sekundäre Endpunkte der Studie dar. Analysen des ORR und der DOR auf Basis eines durch eine Folgeuntersuchung bestätigten PR oder CR waren als explorative Analysen a priori geplant.</p> <p><u>Objektive Ansprechrates:</u></p> <p>Die ORR war definiert als der Anteil an Patienten mit CR oder PR. Die Beurteilung erfolgte durch den Prüfarzt mittels RECIST v1.1. Patienten, die diesen Kriterien nicht entsprachen und Patienten, für die nach Baseline keine Tumorbeurteilung durchgeführt wurde, wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p><i>Analyse:</i> Alle randomisierten Patienten, deren Erkrankung zur Baseline-Visite messbar war, wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurden die relativen und absoluten Effektmaße (Relatives Risiko, Odds Ratio, Risikodifferenz) und die zugehörigen zweiseitigen 95%-KI mit der SAS Prozedur GENMOD berechnet und dargestellt. Bei den stratifizierten Berechnungen wurden zusätzlich noch die Stratifizierungsvariablen in das Modell mit aufgenommen. Ein Wald-Test wurde für das relative Risiko durchgeführt.</p> <p><u>Dauer des Ansprechens:</u></p> <p>Die DOR wurde nur für die Patienten berechnet, die ein objektives Ansprechen (CR oder PR) aufwiesen. Sie ist definiert als Zeit zwischen dem ersten Auftreten eines nachgewiesenen objektive Ansprechen (CR oder PR) und einer Krankheitsprogression (Prüfarzt-Einschätzung mittels RECIST v1.1) oder dem Tod durch jegliche Ursachen. Für Patienten, die noch am Leben waren und nach dem Erreichen eines Ansprechens keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurde die DOR auf den Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor dem Datenschnitt zensiert. Falls nach dem ersten Erreichen eines CR oder PR keine Tumorbeurteilung erfolgte, wurde das DOR auf den Zeitpunkt des ersten Erreichens eines CR oder PR plus einen Tag zensiert.</p> <p><i>Analyse:</i> Die Analyse zum DOR basierte auf einer nicht-randomisierten Teilpopulation von Patienten die ein objektives Ansprechen (CR oder PR) aufwiesen. Im statistischen Analyseplan war für DOR keine formale Hypothesenprüfung vorgesehen. In diesem Dossier wurden die Unterschiede in der Dauer des Ansprechens zwischen den Behandlungsgruppen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig) auf einem Signifikanzniveau von 5% dargestellt. Das HR und das zugehörige 95% KI wurden über ein stratifiziertes und unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell berechnet.</p> <p>Die mediane Dauer des Ansprechens wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und das 95% KI nach der Methode von Brookmeyer-Crowley berechnet. Die Kaplan-Meier-Kurven beider Behandlungsgruppen (einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf) werden dargestellt.</p>
CR: Vollständiges Tumoransprechen, DOR: Dauer des Ansprechens, KI: Konfidenzintervall, ORR: Objektive Ansprechrates, PR: Partielles Tumoransprechen, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

*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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO28915 (OAK)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention To Treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für das Tumoransprechen werden die objektive Ansprechrates und die Dauer des Ansprechens berücksichtigt.

Für die Studie GO28915 (OAK) lag die Anzahl der fehlenden Werte zum primären Analysezeitpunkt im Atezolizumab-Arm bei 30 Patienten (7,1%) und im Docetaxel-Arm bei 74 Patienten (17,4%). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Der Wirkmechanismus einer Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab kann zu speziellen Ansprechmustern (wie beispielsweise verzögertem Tumoransprechen oder Pseudoprogression) führen, die eine Beurteilung des Tumoransprechens erschweren. Entsprechend ist die Eignung für die Beurteilung der Morbidität limitiert.

Die Dauer des Ansprechens basiert auf einer Teilpopulation der Studie. Da die Selektion vom Tumoransprechen abhängig und somit nicht steuerbar war und die Dauer des Ansprechens in Zusammenhang mit der objektiven Ansprechrates betrachtet wird, sind die Analysen dennoch valide.

Wegen des offenen Studiendesigns, der größeren Anzahl an fehlenden Werten im Docetaxel-Arm und des Wirkmechanismus von Atezolizumab wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Für diesen Endpunkt werden Daten zu folgenden Datenschnitten dargestellt:

- 7. Juli 2016:
  - Primäre Analysepopulation (850 Patienten)
- 23. Januar 2017:
  - Sekundäre Analysepopulation (1.225 Patienten)

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

### Datenschnitt 7. Juli 2016

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Studie GO28915 (OAK)	Atezolizumab N=425	Docetaxel N=425
<b>ORR</b>		
Patienten mit ORR (CR/PR, n <sup>a</sup> [%])	58 (13,6)	57 (13,4)
RR [95%-KI] <sup>b</sup> , p-Wert <sup>c</sup>	1,02 [0,72; 1,43], 0,9201	
OR [95%-KI] <sup>b</sup>	1,02 [0,69; 1,51]	
ARD [95%-KI] <sup>b</sup>	0,00 [-0,04; 0,05]	
<b>DOR</b>		
Anzahl der Patienten in der Analyse	58	57
Patienten mit Ereignis, n (%)	28 (48,3)	47 (82,5)
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen DOR (Monate) [95%-KI] <sup>d</sup>	16,3 [10,0; NE]	6,2 [4,9; 7,6]
<i>Stratifizierte Analyse<sup>e</sup></i>		
HR	0,31	
[95%-KI]	[0,18; 0,55]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	<0,0001	
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR	0,34	
[95%-KI]	[0,21; 0,55]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	<0,0001	
<sup>a</sup> Anzahl Patienten mit Ansprechen <sup>b</sup> Log-binomiales Regressionsmodell (RR), logistisches Regressionsmodell (OR), binomiales Regressionsmodell (ARD) <sup>c</sup> Wald-Test <sup>d</sup> Brookmeyer-Crowley <sup>e</sup> Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach IC Levels per IxRS, Histologie per eCRF und Therapielinie per IxRS ARD: Absolute Risikodifferenz, DOR: Dauer des Ansprechens, eCRF: Electronic Case Report Form, IC: Immunzelle, IxRS: Interactive Web/Voice Response System, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, ORR: Objektive Ansprechrate, RR: Relatives Risiko		

### Objektive Ansprechrate

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einem objektiven Ansprechen (vollständiges oder partielles Tumoransprechen) konnte bei der ITT-Population der primären Analysepopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Atezolizumab-Arm (58 Patienten

[13,6%]) und dem Docetaxel-Arm (57 Patienten [13,4%]) festgestellt werden. Das RR [95%-KI] beträgt 1,02 [0,72; 1,43] mit  $p=0,9201$ .

### ***Dauer des Ansprechens***

Die Zeit bis zum Ereignis lag im Atezolizumab-Arm im Median bei 16,3 Monaten und damit um 10,1 Monate deutlich länger als im Docetaxel-Arm mit einem Median von 6,2 Monaten. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist sowohl in der stratifizierten (HR [95%-KI]: 0,31 [0,18; 0,55],  $p<0,0001$ ) als auch in der unstratifizierten (HR [95%-KI]: 0,34 [0,21; 0,55],  $p<0,0001$ ) Analyse (Sensitivitätsanalyse) statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel. Von den 58 Patienten im Atezolizumab-Arm, die ein objektives Tumorsprechen zeigten, trat bis zum Zeitpunkt der Primäranalyse bei 28 Patienten (48,3%) ein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) auf. Im Docetaxel-Arm trat bei den insgesamt 57 Patienten mit objektivem Tumorsprechen bei 47 Patienten (82,5%) ein Ereignis auf.

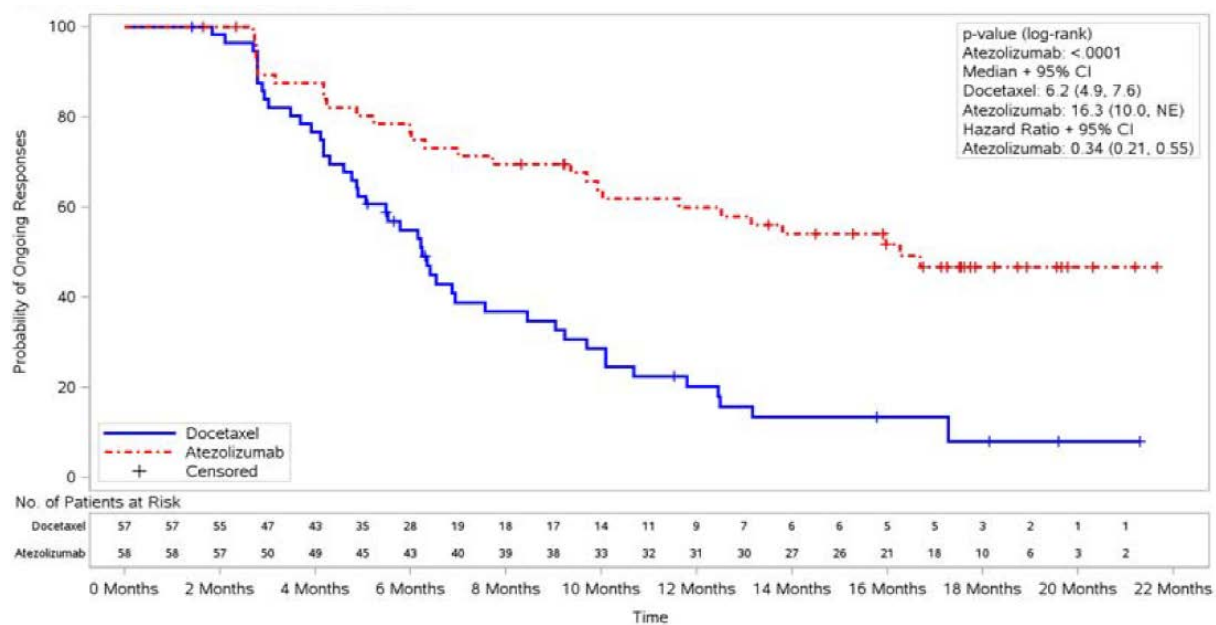


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Dauer des Ansprechens der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (primäre Analysepopulation)

CI: Konfidenzintervall, NE: Nicht berechenbar

### **Datenschnitt 23. Januar 2017 (Weitere Sensitivitätsanalysen)**

#### ***Sekundäre Analysepopulation***

##### ***Objektive Ansprechrate***

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einem objektiven Ansprechen (vollständiges oder partielles Tumorsprechen) konnte in der ITT-Population der sekundären Analysepopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Atezolizumab-Arm (84 Patienten [13,7%]) und dem Docetaxel-Arm (72 Patienten [11,8%]) festgestellt werden. Das RR [95%-KI] beträgt 1,16 [0,87; 1,56] mit  $p=0,3096$ .

### *Dauer des Ansprechens*

Die Zeit bis zum Ereignis lag im Atezolizumab-Arm im Median mit 23,9 Monaten bei fast zwei Jahren und gab den Patienten 17,6 Monate mehr Lebenszeit ohne Ereignis als im Docetaxel-Arm mit einem Median von 6,3 Monaten. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,32 [0,21; 0,50],  $p < 0,0001$ , unstratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,32 [0,21; 0,48],  $p < 0,0001$ ). Von den 84 Patienten im Atezolizumab-Arm, die ein objektives Tumoransprechen zeigten, trat bei 42 Patienten (50,0%) ein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) auf. Im Docetaxel-Arm trat bei den insgesamt 72 Patienten mit objektivem Tumoransprechen bei 61 Patienten (84,7%) ein Ereignis auf.

Die Ergebnisse zum Tumoransprechen der ITT-Population der sekundären Analysepopulation der Studie GO28915 (OAK) bestätigten die Ergebnisse der primären Analysepopulation.

Für die objektive Ansprechrate zeigte sich zu keinem Datenschnitt ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Für die Dauer des Ansprechens besteht zu beiden Datenschnitten ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Atezolizumab.

*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.*

Es liegt nur eine relevante Studie im Anwendungsgebiet vor, daher wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Erhebung und Bewertung der Endpunkte erfolgte nach international akzeptierten Standards, die so auch in den Leitlinien beschrieben und durchgeführt werden [10].

Die objektive Ansprechrate war definiert als vollständiges oder partielles Tumoransprechen und die Beurteilung erfolgte durch den Prüfarzt mittels RECIST v1.1. Die Dauer des Ansprechens wurde nur für die Patienten berechnet, die ein objektives Ansprechen (vollständiges oder partielles Tumoransprechen) aufwiesen und ist definiert als Zeit zwischen dem ersten Auftreten eines nachgewiesenen bestätigten Ansprechens (vollständiges oder partielles Tumoransprechen) und einer Krankheitsprogression mittels RECIST v1.1 oder dem Tod durch jegliche Ursachen. Die Erhebung der objektiven Ansprechrate zur Beurteilung des Tumoransprechens ist in der Onkologie ein verbreitetes und etabliertes Vorgehen [13, 15] und eine Beurteilung des Therapieansprechens bzw. einer Tumorprogression findet auch in der medizinischen Praxis in Deutschland über bildgebende Verfahren statt.

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

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

#### 4.3.1.3.1.4 Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – RCT

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

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

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

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

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

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

wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
GO28915 (OAK)	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue [Erschöpfung], Schmerz und Nausea [Übelkeit] und Vomiting [Erbrechen]) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe [Durchfall]) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung.</p> <p>Die folgenden Symptomskalen werden hier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue (Erschöpfung)</li> <li>• Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen)</li> <li>• Schmerz</li> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Schlaflosigkeit</li> <li>• Verstopfung</li> <li>• Diarrhoe (Durchfall)</li> </ul> <p>Folgende Analysen werden zu den einzelnen Symptomskalen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen (Zunahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte) im Vergleich zum Ausgangswert</li> </ul> <p>In der Time-To-Event-Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte des Scores aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Analysen wurden auf Basis der primären Analysepopulation durchgeführt. Ereigniszeiten (Zeit bis zur Verschlechterung) wurden mittels eines Cox-Regressionsmodells analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils das HR und das zugehörige 95%-KI berechnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines Log-Rank-Tests verglichen.</p>
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall	



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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO28915 (OAK)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention To Treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als gering eingestuft. Weder die Patienten noch die Endpunkterheber waren verblindet.

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der ITT-Population die Anzahl der Patienten mit nicht-fehlendem EORTC QLQ-C30 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Zyklus 24 lag die Rücklaufquote jeweils  $\geq 70\%$  in beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-37). Ab Zyklus 25 sank die Rücklaufquote im Docetaxel-Arm unter 70%, jedoch waren zu diesem Zeitpunkt nur noch sechs Patienten unter Docetaxel-Behandlung. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte, identifiziert. Aufgrund der fehlenden Verblindung des Endpunkterhebers wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 insgesamt als hoch eingestuft.

Im Folgenden werden Responderanalysen (Anteil der Patienten mit Verschlechterung) und Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der einzelnen Items des EORTC QLQ-C30 präsentiert. Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Symptomskala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zu mindestens einer Visite nach Baseline eine Verschlechterung um mindestens die MID (entsprechend einem Anstieg des Scores um 10 Punkte) aufwies [32]. Als primär relevant im Rahmen der Responderanalysen wird das HR

betrachtet, wobei die Ereignisse über die gesamte Studiendauer hinweg betrachtet wurden. Werte zum EORTC QLQ-C30 wurden zu Tag 1 jedes Zyklus und zur Visite des Behandlungsabbruchs (innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der letzten Studienmedikation) erhoben.

Tabelle 4-37: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Zeitpunkt	Atezolizumab	Patienten mit nicht- fehlender EORTC QLQ-C30-Bewertung	Docetaxel	Patienten mit nicht- fehlender EORTC QLQ-C30-Bewertung
	Patienten in der Studie N	n (%)	Patienten in der Studie N	n (%)
<b>Vor Krankheitsprogression</b>				
Zyklus 1 (Baseline)	421	413 (98,1)	402	388 (96,5)
Zyklus 2	385	369 (95,8)	366	343 (93,7)
Zyklus 3	316	305 (96,5)	267	256 (95,9)
Zyklus 4	293	281 (95,9)	236	224 (94,9)
Zyklus 5	249	239 (96,0)	176	167 (94,9)
Zyklus 6	232	225 (97,0)	156	151 (96,8)
Zyklus 7	196	190 (96,9)	94	88 (93,6)
Zyklus 8	181	171 (94,5)	77	72 (93,5)
Zyklus 9	161	153 (95,0)	55	50 (90,9)
Zyklus 10	150	146 (97,3)	49	47 (95,9)
Zyklus 11	140	134 (95,7)	41	37 (90,2)
Zyklus 12	136	132 (97,1)	33	30 (90,9)
Zyklus 13	130	124 (95,4)	22	19 (86,4)
Zyklus 14	126	121 (96,0)	19	18 (94,7)
Zyklus 15	119	113 (95,0)	17	16 (94,1)
Zyklus 16	115	109 (94,8)	16	13 (81,3)
Zyklus 17	106	98 (92,5)	13	11 (84,6)
Zyklus 18	99	92 (92,9)	11	10 (90,9)
Zyklus 19	91	84 (92,3)	10	9 (90,9)
Zyklus 20	84	80 (95,2)	10	9 (90,0)
Zyklus 21	81	75 (92,6)	10	9 (90,0)
Zyklus 22	73	69 (94,5)	9	8 (88,9)
Zyklus 23	68	66 (97,1)	9	8 (88,9)
Zyklus 24	68	65 (95,6)	7	5 (71,4)
Zyklus 25	64	60 (93,8)	6	3 (50,0)
Zyklus 26	63	55 (87,3)	6	3 (50,0)
Zyklus 27	62	52 (83,9)	6	3 (50,0)

Zeitpunkt	Atezolizumab	Patienten mit nicht- fehlender EORTC	Docetaxel	Patienten mit nicht- fehlender EORTC
	Patienten in der Studie N	QLQ-C30-Bewertung n (%)	Patienten in der Studie N	QLQ-C30-Bewertung n (%)
Zyklus 28	58	49 (84,5)	6	2 (33,3)
Zyklus 29	49	40 (81,6)	5	2 (40,0)
Zyklus 30	38	31 (81,6)	4	1 (25,0)
Zyklus 31	28	24 (85,7)	3	0 (0,0)
Zyklus 32	24	22 (91,7)	1	0 (0,0)
Zyklus 33	18	16 (88,9)	1	0 (0,0)
Zyklus 34	17	14 (82,4)	1	0 (0,0)
Zyklus 35	14	12 (85,7)	1	0 (0,0)
Zyklus 36	10	8 (80,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 37	5	5 (100)	0	0 (0,0)
Zyklus 38	3	2 (66,7)	0	0 (0,0)
Behandlungsende	373	248 (66,5)	416	267 (64,2)
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30				

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

### Datenschnitt 7. Juli 2016

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Studie GO28915 (OAK)	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
Fatigue (Erschöpfung)	289/421 (68,6)	265/401 (66,1)	0,89 [0,74; 1,06], 0,1905
Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen)	175/421 (41,6)	173/401 (43,1)	0,73 [0,59; 0,91], 0,0052
Schmerz	241/421 (57,2)	207/401 (51,6)	0,89 [0,73; 1,09], 0,2548
Dyspnoe	191/421 (45,4)	164/401 (40,9)	0,88 [0,71; 1,10], 0,2622
Schlaflosigkeit	207/420 (49,3)	147/401 (36,7)	1,10 [0,88; 1,37], 0,4138
Appetitverlust	212/421 (50,4)	182/401 (45,4)	0,81 [0,66; 1,00], 0,0533

Studie GO28915 (OAK)	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
Verstopfung	182/421 (43,2)	155/398 (38,9)	0,88 [0,70; 1,10], 0,2668
Diarrhoe (Durchfall)	141/421 (33,5)	150/399 (37,6)	0,62 [0,48; 0,79], 0,0001
<sup>a</sup> Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach IC Levels per IxRS, Histologie per eCRF und Therapielinie per IxRS <sup>b</sup> Log-Rank-Test eCRF: Electronic Case Report Form, HR: Hazard Ratio, IC: Immunzelle, IxRS: Interactive Web/Voice Response System, KI: Konfidenzintervall			

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigt bei Betrachtung des HR für das Symptom Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Atezolizumab (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,73 [0,59; 0,91],  $p=0,0052$ ). Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied besteht bezüglich des Symptoms Diarrhoe (Durchfall). Hier zeigt sich ein Vorteil einer Atezolizumab-Behandlung gegenüber der Docetaxel-Behandlung (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,62 [0,48; 0,79],  $p=0,0001$ ).

Für alle anderen Items der Symptomskalen (Fatigue [Erschöpfung], Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Verstopfung) zeigen sich hinsichtlich der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

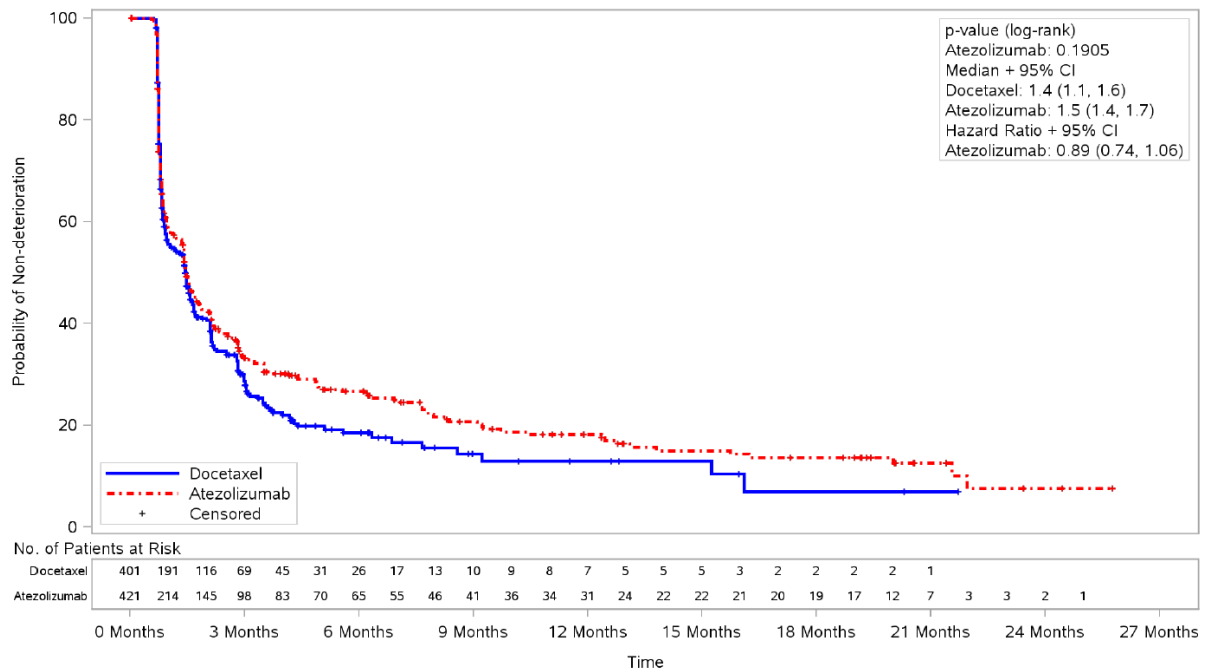


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Fatigue (Erschöpfung) des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)  
 CI: Konfidenzintervall

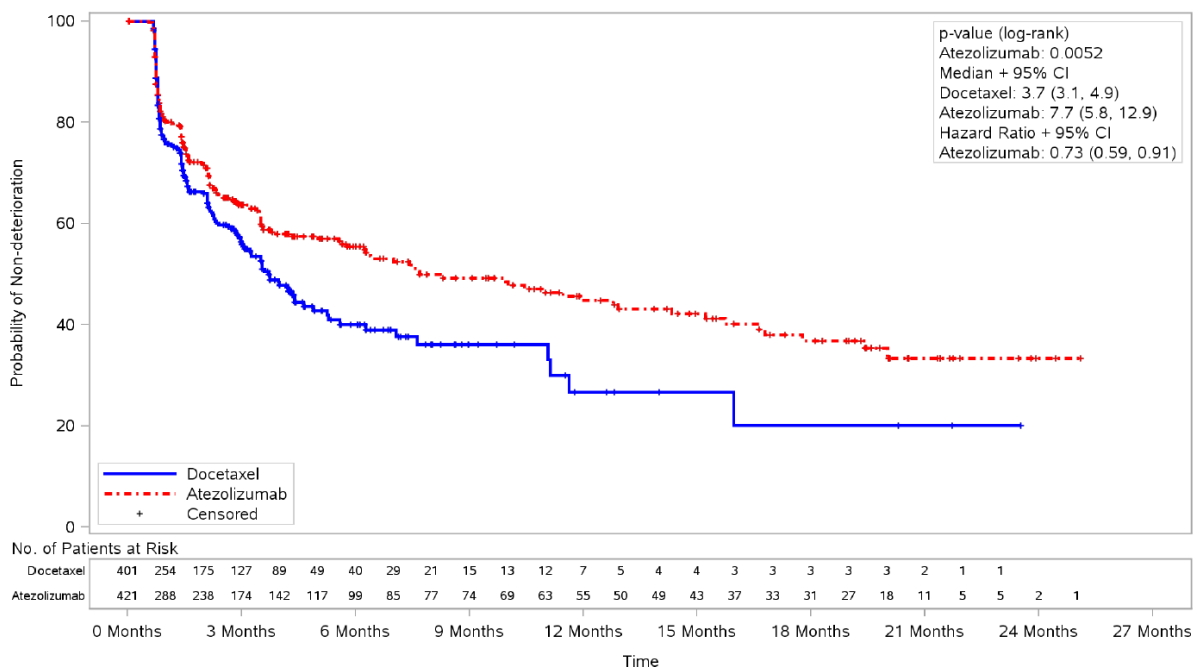


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)  
 CI: Konfidenzintervall

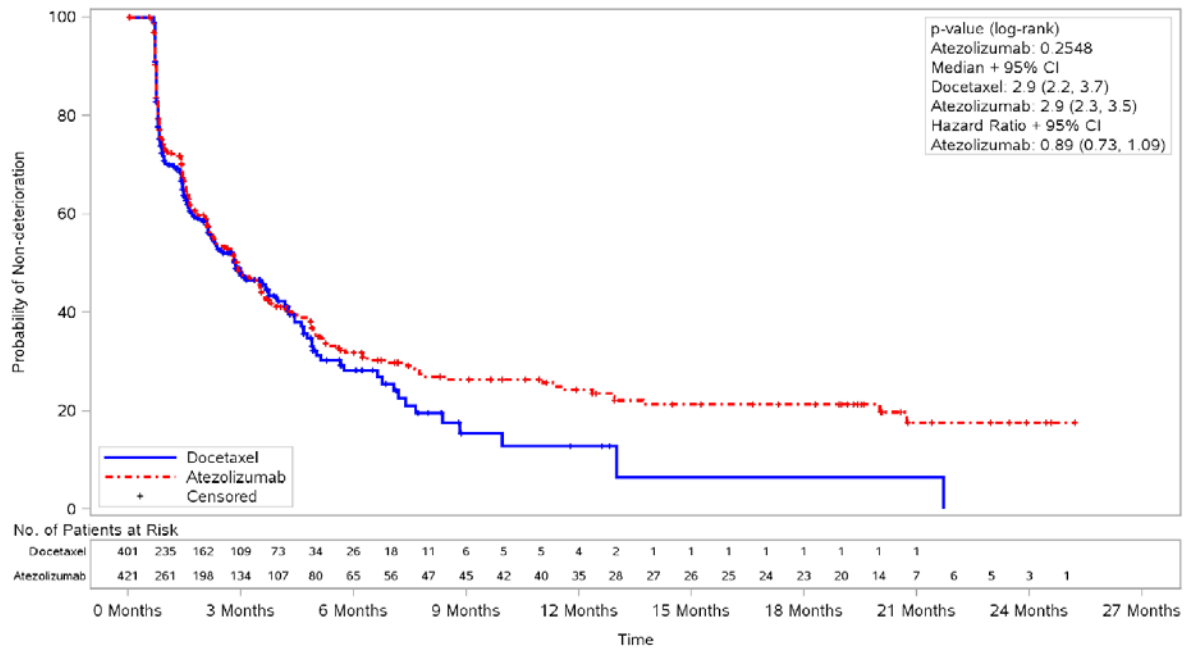


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)  
 CI: Konfidenzintervall

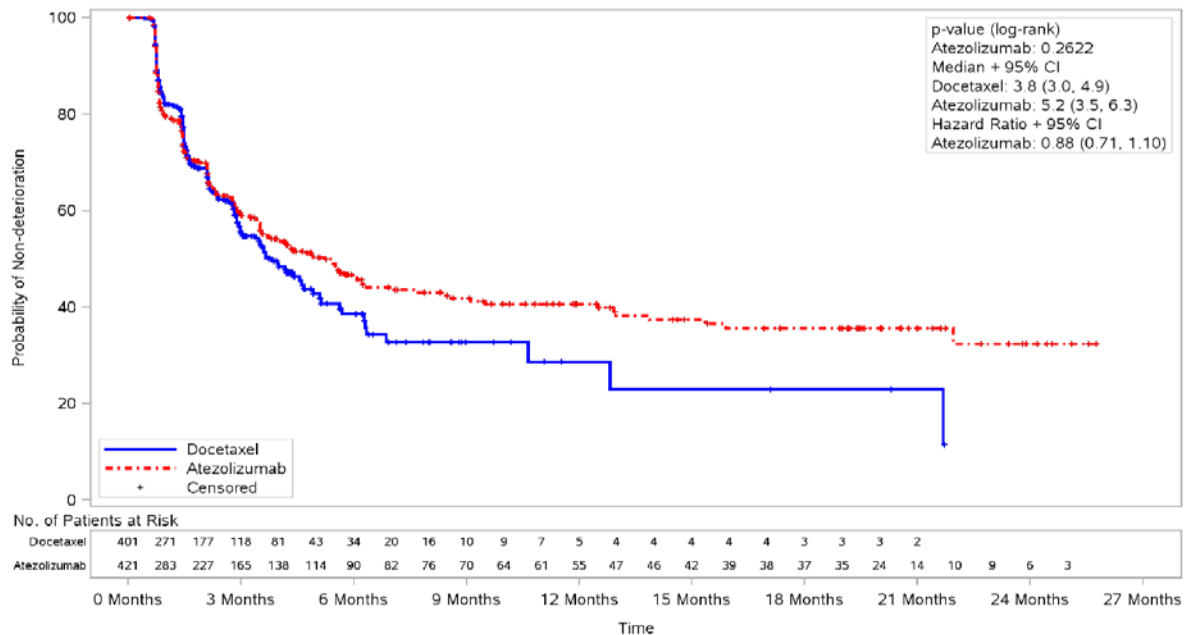


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)  
 CI: Konfidenzintervall

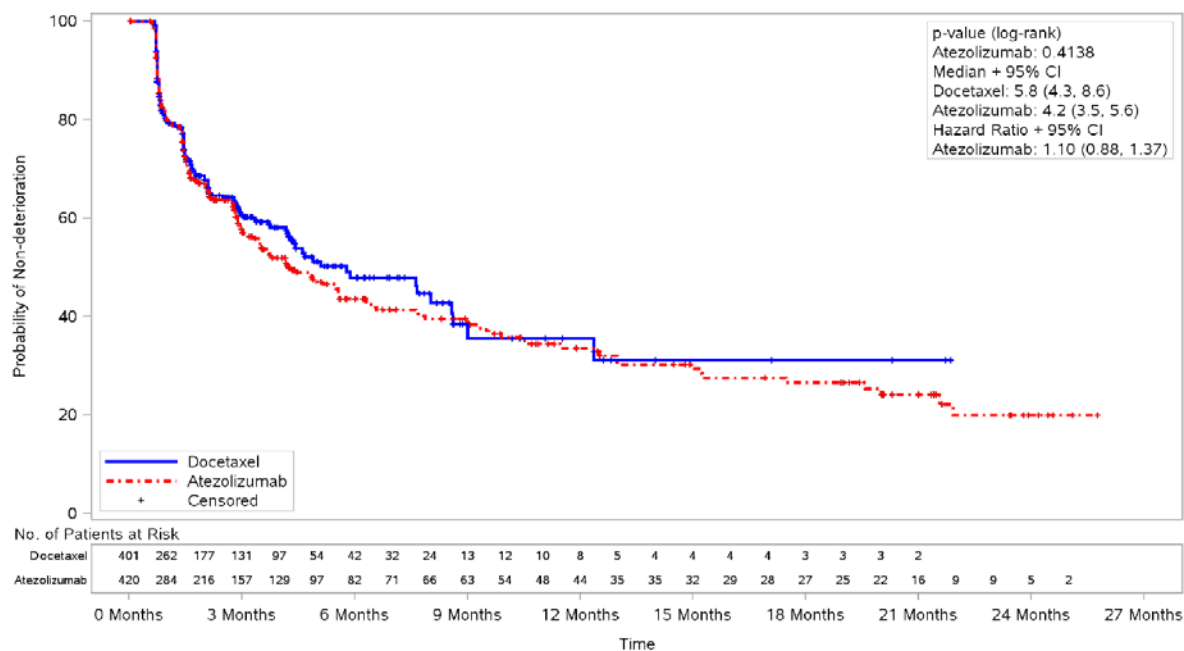


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)  
 CI: Konfidenzintervall

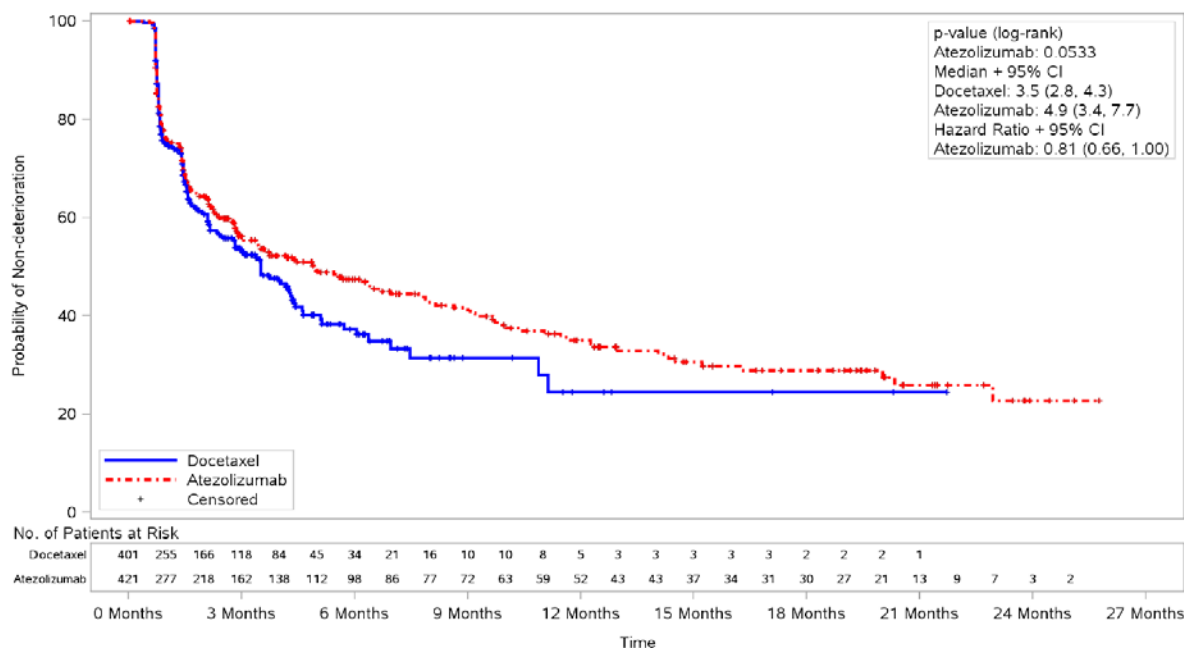


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)  
 CI: Konfidenzintervall

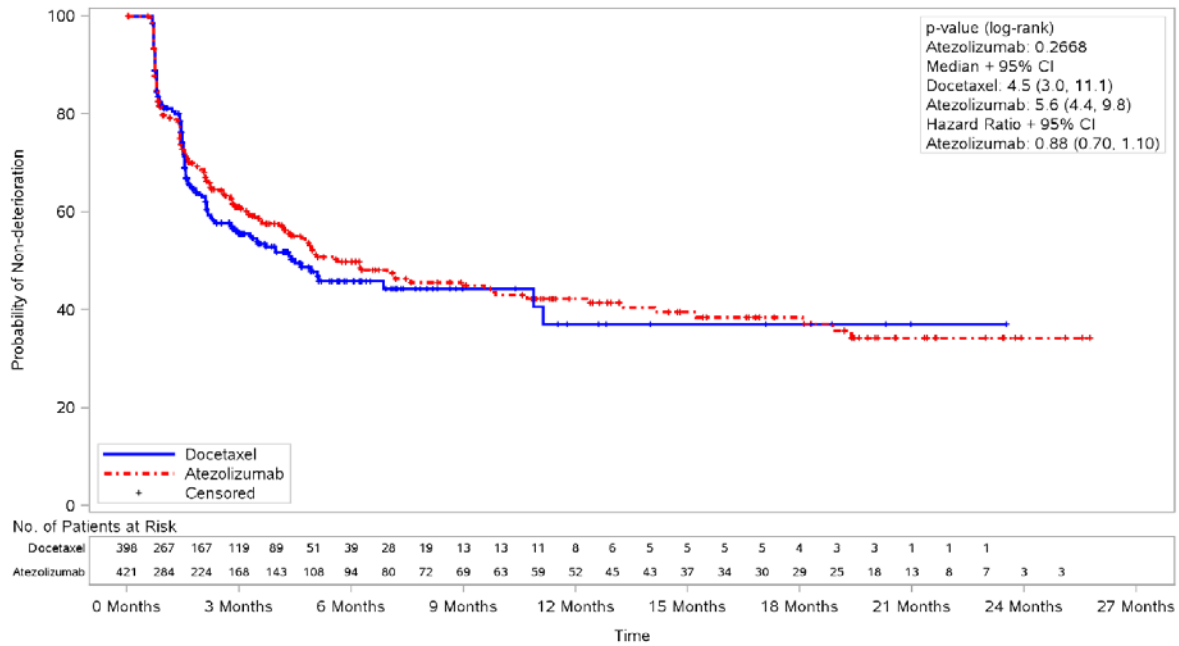


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)  
 CI: Konfidenzintervall

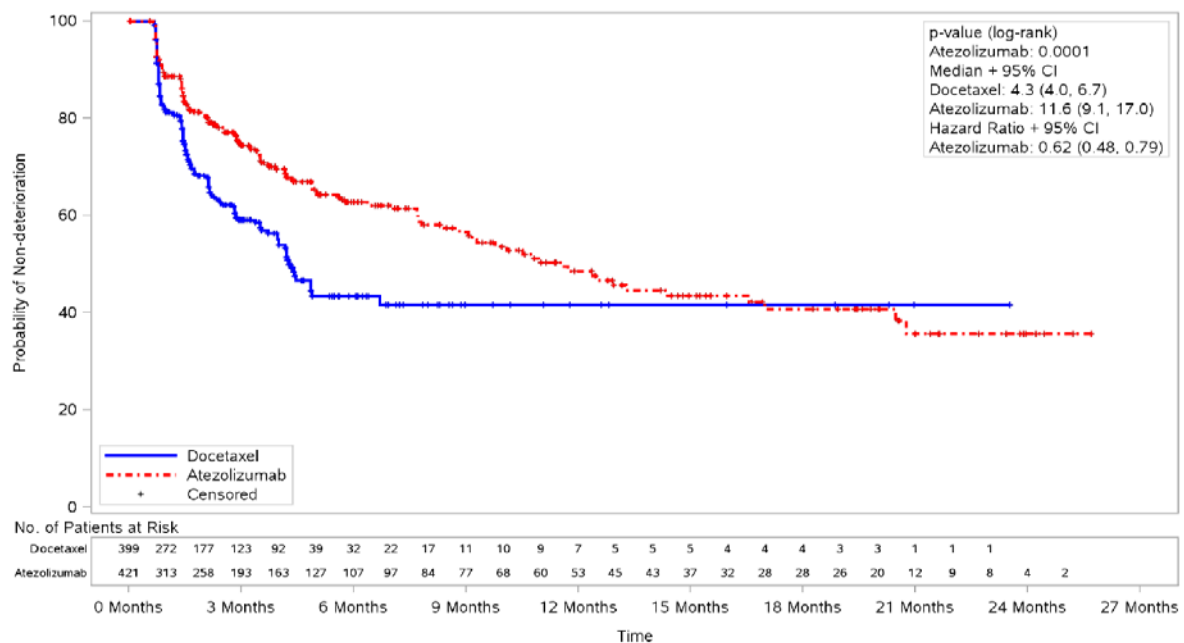


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Diarrhoe (Durchfall) des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)  
 CI: Konfidenzintervall



**Datenschnitt 23. Januar 2017 (Sensitivitätsanalysen)*****Sekundäre Analysepopulation***

Auch für die sekundäre Analysepopulation ergab die Betrachtung des HR für das Item Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Atezolizumab (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,83 [0,69; 0,99904],  $p=0,0485$ ). Der statistisch signifikante Unterschied bezüglich des Items Diarrhoe (Durchfall) war für Atezolizumab gegenüber Docetaxel in der sekundären Analysepopulation ebenso ausgeprägt (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,59 [0,48; 0,72],  $p<0,0001$ ). Zusätzlich konnte für das Item Appetitverlust ein weiterer signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab dargestellt werden (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,81 [0,68; 0,96],  $p=0,0175$ ). Für alle weiteren Items bestätigen sich die Ergebnisse aus der Analyse der primären Analysepopulation (Fatigue [Erschöpfung], Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, und Verstopfung).

Insgesamt unterstreichen alle Ergebnisse der sekundären Analysepopulation die für die primäre Analysepopulation beschriebenen Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30.

*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 im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Symptomatik wurde anhand des EORTC QLQ-C30 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 stellt ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs dar, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten [29, 30]. Die Erhebung der selbstberichteten Symptomatik wird auch in den Leitlinien empfohlen [10, 105].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13

Studie	Operationalisierung
GO28915 (OAK)	<p>Der EORTC QLQ-LC13 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Lungenkrebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen beinhaltet 13 Fragen bezüglich lungenkrebsassoziierter Symptome (Dyspnoe [drei Fragen], Husten, Bluthusten, Schmerzen [Brust], Schmerzen [Arm/Schulter] und Schmerzen [andere]) und therapiebedingter Symptome (Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie und Alopezie).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Husten</li> <li>• Bluthusten</li> <li>• Schmerzen (Brust)</li> <li>• Schmerzen (Arm/Schulter)</li> <li>• Schmerzen (andere)</li> <li>• Mundschmerzen</li> <li>• Schluckbeschwerden</li> <li>• Periphere Neuropathie</li> <li>• Alopezie</li> </ul> <p>Folgende Analysen werden zu den einzelnen Symptomskalen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen (Zunahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte) im Vergleich zum Ausgangswert</li> </ul> <p>In der Time-To-Event-Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte des Scores aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Analysen wurden auf Basis der primären Analysepopulation durchgeführt. Ereigniszeiten (Zeit bis zur Verschlechterung) wurden mittels eines Cox-Regressionsmodells analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils das HR und das zugehörige 95%-KI berechnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines Log-Rank-Tests verglichen.</p>
<p>EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall</p>	

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO28915 (OAK)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention To Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als gering eingestuft. Weder die Patienten noch die Endpunkterheber waren verblindet.

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der ITT-Population die Anzahl der Patienten mit nicht-fehlendem EORTC QLQ-LC13 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Zyklus 24 lag die Rücklaufquote jeweils  $\geq 70\%$  in beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-41). Ab Zyklus 25 sank die Rücklaufquote im Docetaxel-Arm unter 70%, jedoch waren zu diesem Zeitpunkt nur noch sechs Patienten unter Docetaxel-Behandlung. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte, identifiziert. Aufgrund der fehlenden Verblindung des Endpunkterhebers wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 insgesamt als hoch eingestuft.

Im Folgenden werden Responderanalysen (Anteil der Patienten mit Verschlechterung) und Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der einzelnen Items des EORTC QLQ-LC13 präsentiert. Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Symptomskala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zu mindestens einer Visite nach Baseline eine Verschlechterung um mindestens die MID (entsprechend einem Anstieg des Scores um 10 Punkte) aufwies [32, 36, 37]. Als primär relevant im Rahmen der Responderanalysen wird das HR betrachtet wobei die Ereignisse über die gesamte Studiendauer hinweg betrachtet wurden. Werte zum EORTC QLQ-C30 wurden zu Tag 1 jedes Zyklus und zur Visite des Behandlungsabbruchs (innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der letzten Studienmedikation) erhoben.

Tabelle 4-41: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC QLQ-LC13 (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Zeitpunkt	Atezolizumab	Patienten mit nicht- fehlender EORTC LC13-Bewertung	Docetaxel	Patienten mit nicht- fehlender EORTC LC13-Bewertung
	Patienten in der Studie N	n (%)	Patienten in der Studie N	n (%)
<b>Vor Krankheitsprogression</b>				
Zyklus 1 (Baseline)	421	407 (96,7)	402	385 (95,8)
Zyklus 2	385	361 (93,8)	366	337 (92,1)
Zyklus 3	316	302 (95,6)	267	252 (94,4)
Zyklus 4	292	273 (93,5)	235	221 (94,0)
Zyklus 5	248	236 (95,2)	175	165 (94,3)
Zyklus 6	232	221 (95,3)	156	148 (94,9)
Zyklus 7	195	187 (95,9)	94	87 (92,6)
Zyklus 8	181	167 (92,3)	77	70 (90,9)
Zyklus 9	161	151 (93,8)	55	50 (90,9)
Zyklus 10	150	143 (95,3)	49	47 (95,9)
Zyklus 11	139	130 (93,5)	41	37 (90,2)
Zyklus 12	136	129 (94,9)	33	30 (90,9)
Zyklus 13	130	121 (93,1)	22	19 (86,4)
Zyklus 14	126	119 (94,4)	19	18 (94,7)
Zyklus 15	119	110 (92,4)	17	16 (94,1)
Zyklus 16	114	106 (93,0)	16	13 (81,3)
Zyklus 17	105	95 (90,5)	13	11 (84,6)
Zyklus 18	99	90 (90,9)	11	10 (90,9)
Zyklus 19	90	82 (91,1)	10	9 (90,9)
Zyklus 20	84	78 (92,9)	10	9 (90,9)
Zyklus 21	81	73 (90,1)	10	9 (90,9)
Zyklus 22	73	67 (91,8)	9	8 (88,9)
Zyklus 23	68	64 (94,1)	9	8 (88,9)
Zyklus 24	68	62 (91,2)	7	5 (71,4)
Zyklus 25	64	58 (90,6)	6	3 (50,0)
Zyklus 26	62	53 (85,5)	6	3 (50,0)
Zyklus 27	62	50 (80,6)	6	3 (50,0)
Zyklus 28	58	46 (79,3)	6	2 (33,3)
Zyklus 29	49	38 (77,6)	5	2 (40,0)
Zyklus 30	38	31 (81,6)	4	1 (25,0)
Zyklus 31	28	24 (85,7)	3	0 (0,0)

Zeitpunkt	Atezolizumab	Patienten mit nicht- fehlender EORTC LC13-Bewertung	Docetaxel	Patienten mit nicht- fehlender EORTC LC13-Bewertung
	Patienten in der Studie N	n (%)	Patienten in der Studie N	n (%)
Zyklus 32	25	23 (92,0)	1	0 (0,0)
Zyklus 33	18	16 (88,9)	1	0 (0,0)
Zyklus 34	17	14 (82,4)	1	0 (0,0)
Zyklus 35	14	11 (78,6)	1	0 (0,0)
Zyklus 36	10	8 (80,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 37	5	5 (100)	0	0 (0,0)
Zyklus 38	3	2 (66,7)	0	0 (0,0)
Behandlungsende	365	246 (67,4)	407	265 (65,1)
EORTC LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13				

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

#### Datenschnitt 7. Juli 2016

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Studie GO28915 (OAK)	Atezolizumab N=425	Docetaxel N=425	Behandlungseffekt HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	
Dyspnoe	268/420 (63,8)	238/400 (59,5)	0,99 [0,83; 1,19], 0,9520
Husten	183/420 (43,6)	131/401 (32,7)	1,07 [0,85; 1,35], 0,5769
Bluthusten	60/420 (14,3)	67/401 (16,7)	0,54 [0,37; 0,78], 0,0010
Schmerzen (Brust)	131/420 (31,2)	127/401 (31,7)	0,72 [0,55; 0,93], 0,0111
Schmerzen (Arm/Schulter)	159/420 (37,9)	127/401 (31,7)	0,91 [0,71; 1,16], 0,4471
Schmerzen (andere)	197/419 (47,0)	172/398 (43,2)	0,87 [0,70; 1,08], 0,2051
Mundschmerzen	118/420 (28,1)	168/401 (41,9)	0,46 [0,36; 0,58], <0,0001
Schluckbeschwerden	122/420 (29,0)	127/401 (31,7)	0,63 [0,48; 0,81], 0,0004
Periphere Neuropathie	160/420 (38,1)	200/401 (49,9)	0,49 [0,39; 0,61], <0,0001

Studie GO28915 (OAK)	Atezolizumab N=425	Docetaxel N=425	Behandlungseffekt HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	
Alopecie	66/420 (15,7)	304/401 (75,8)	0,05 [0,04; 0,07], <0,0001
<sup>a</sup> Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach IC Levels per IxRS, Histologie per eCRF und Therapielinie per IxRS <sup>b</sup> Log-Rank-Test eCRF: Electronic Case Report Form, HR: Hazard Ratio, IC: Immunzelle, IxRS: Interactive Web/Voice Response System, KI: Konfidenzintervall			

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigt bei Betrachtung des HR für die folgenden Symptome einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Atezolizumab: Bluthusten (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,54 [0,37; 0,78], p=0,0010), Schmerzen (Brust) (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,72 [0,55; 0,93], p=0,0111), Mundschmerzen (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,46 [0,36; 0,58], p<0,0001), Schluckbeschwerden (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,63 [0,48; 0,81], p=0,0004), periphere Neuropathie (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,49 [0,39; 0,61], p<0,0001) und Alopecie (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,05 [0,04; 0,07], p<0,0001).

Für alle anderen Items der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 (Dyspnoe, Husten, Schmerzen [Arm/Schulter] und Schmerzen [andere]) zeigen sich hinsichtlich der Analyse der Verschlechterung bei Betrachtung des HR keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

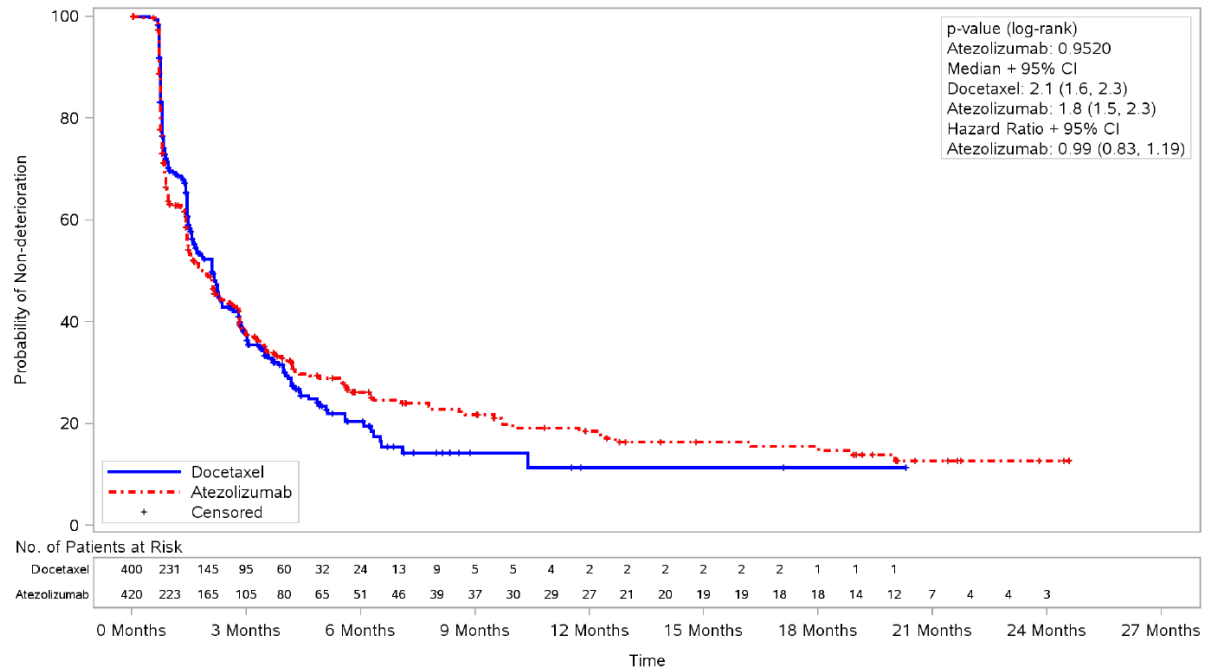


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)

CI: Konfidenzintervall

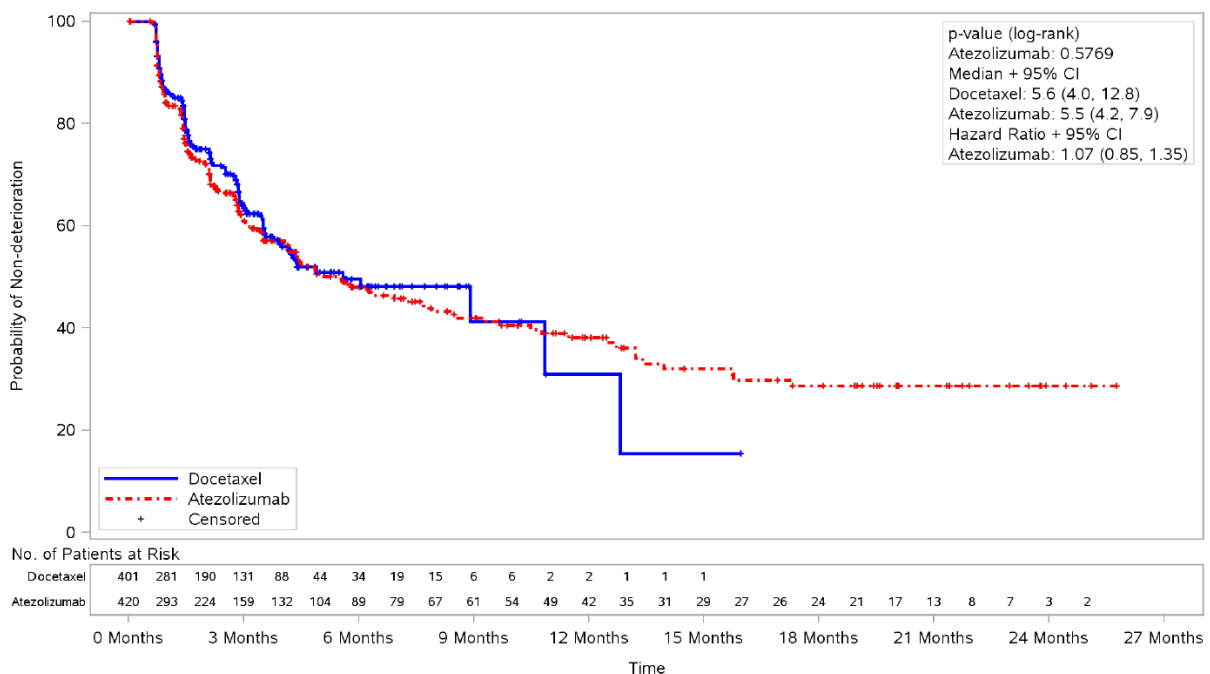


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-LC13 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)

CI: Konfidenzintervall



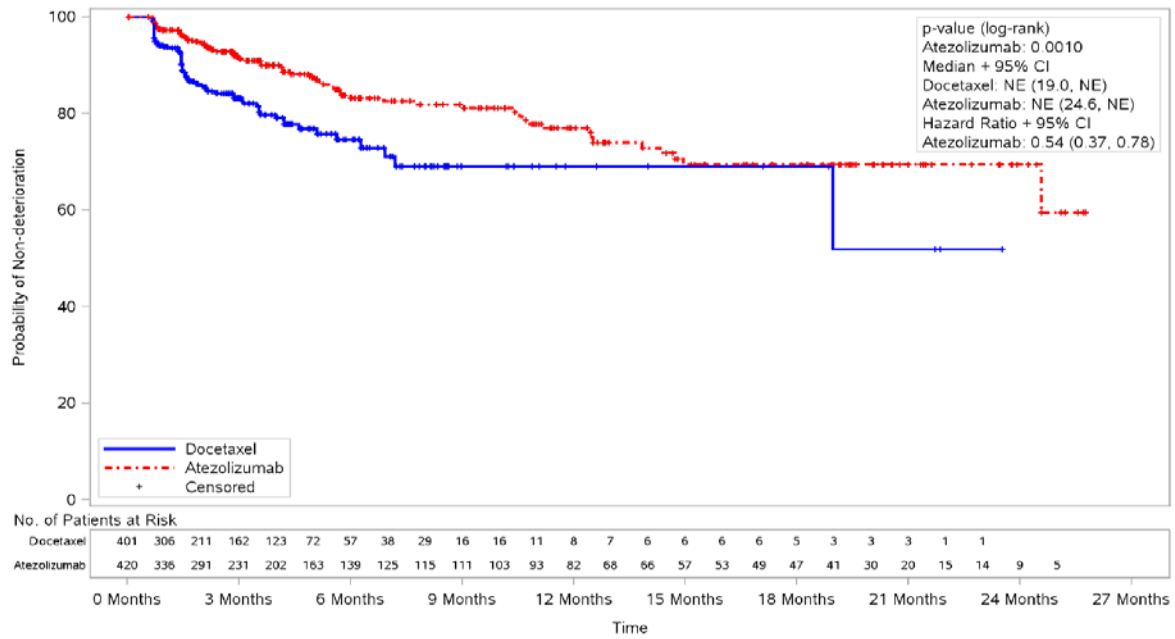


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Bluthusten des EORTC QLQ-LC13 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)  
 CI: Konfidenzintervall

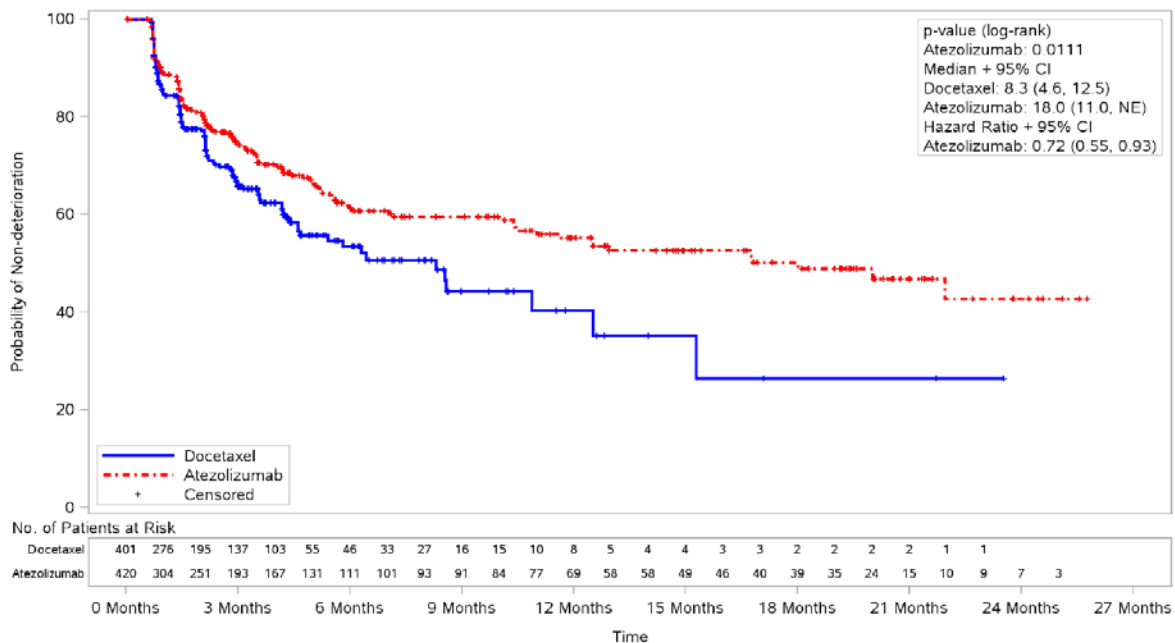


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)  
 CI: Konfidenzintervall

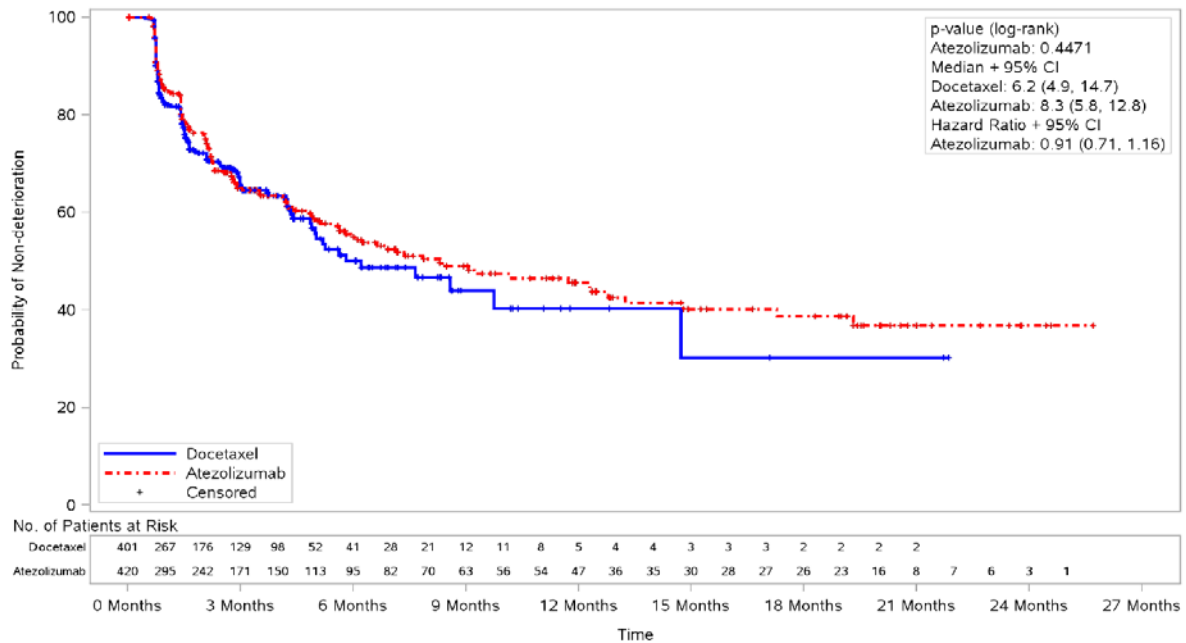


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)  
 CI: Konfidenzintervall

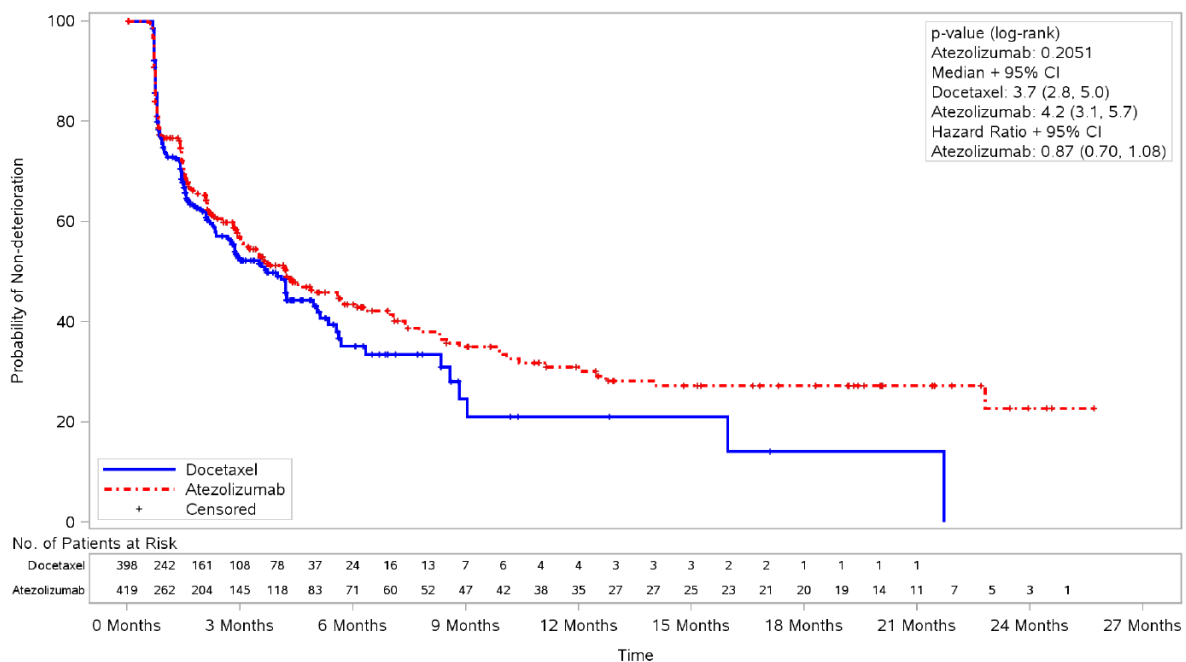


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen (andere) des EORTC QLQ-LC13 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)  
 CI: Konfidenzintervall

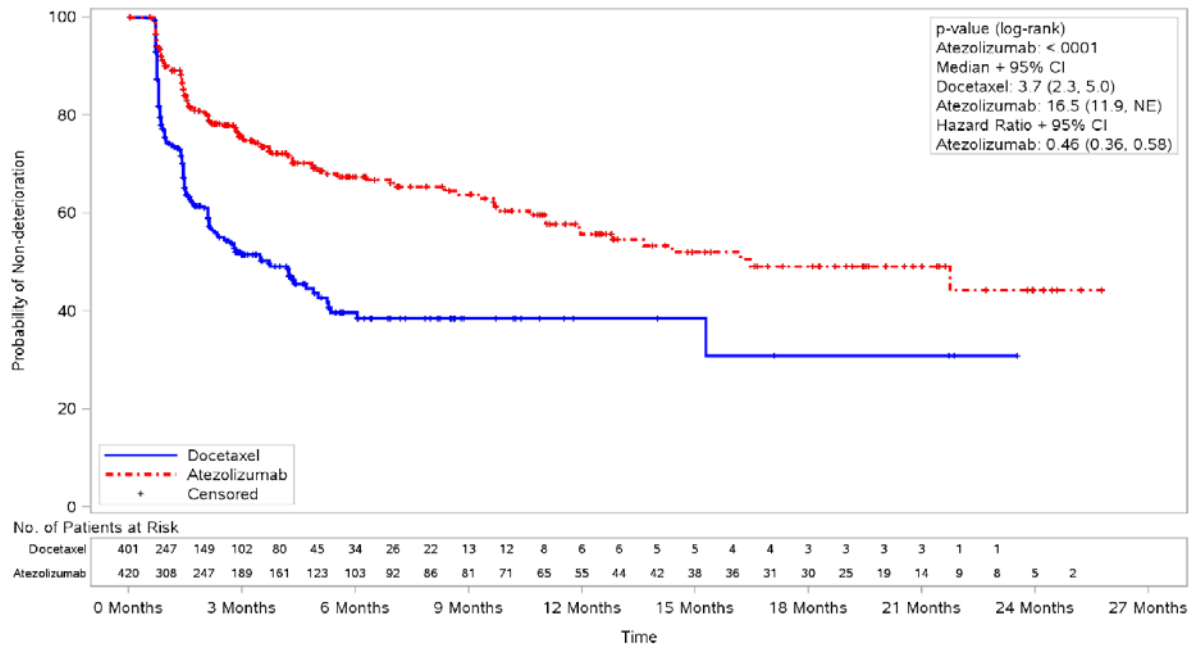


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Mundschmerzen des EORTC QLQ-LC13 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)  
 CI: Konfidenzintervall

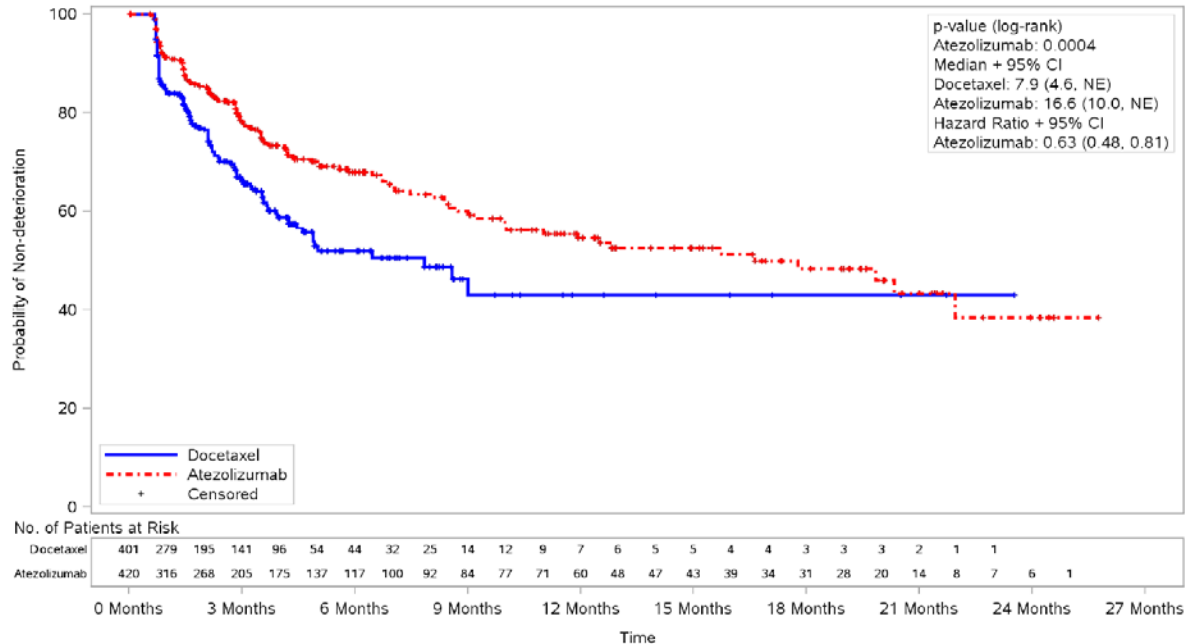


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schluckbeschwerden des EORTC QLQ-LC13 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)  
 CI: Konfidenzintervall

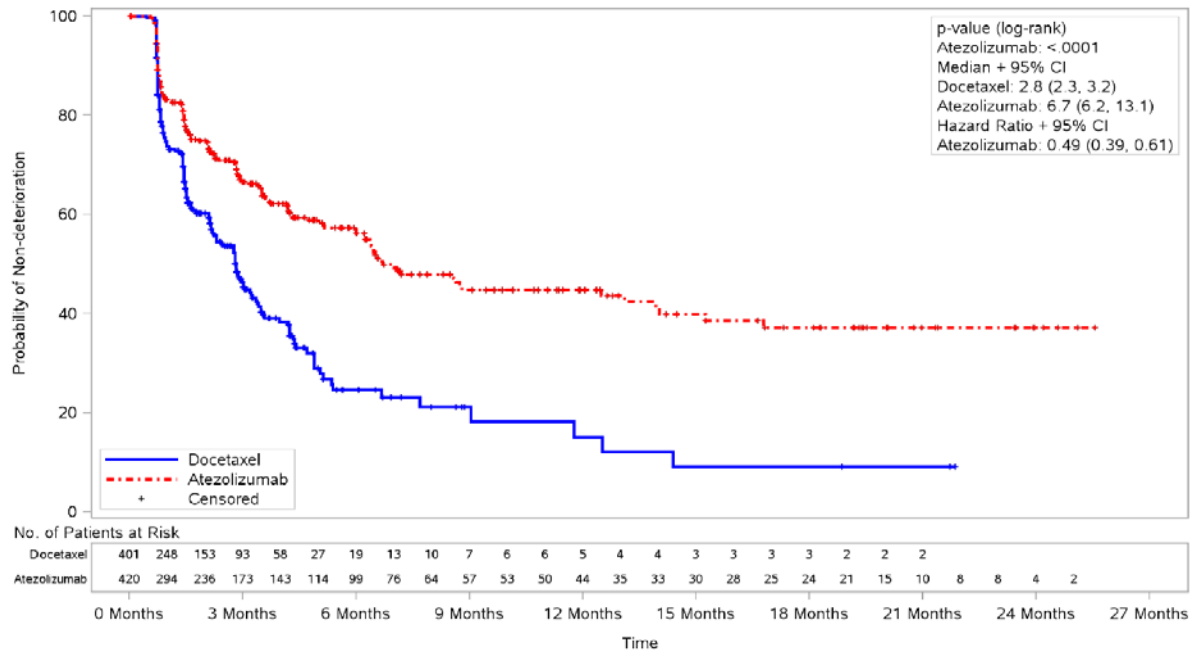


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)

CI: Konfidenzintervall

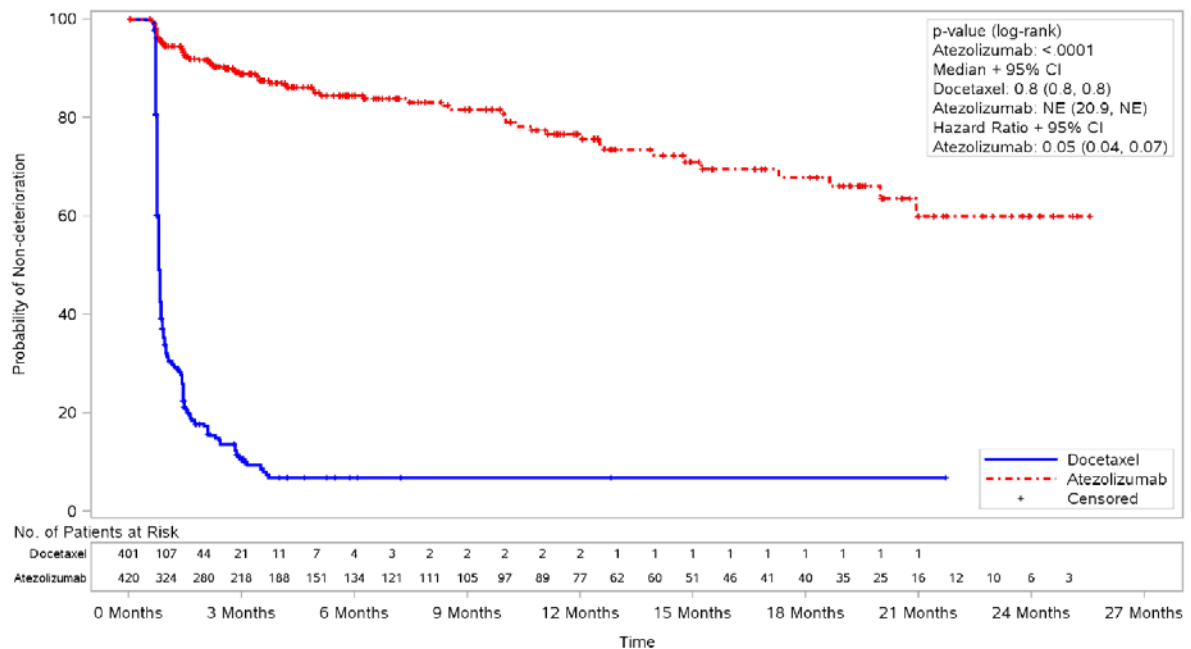


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)

CI: Konfidenzintervall

**Datenschnitt 23. Januar 2017 (Sensitivitätsanalysen)*****Sekundäre Analysepopulation***

Die Ergebnisse der sekundären Analysepopulation bestätigen die statistisch signifikanten Ergebnisse für die primäre Analysepopulation. So zeigten die Auswertungen bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) bei Betrachtung des HR für die nachfolgenden Items einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Atezolizumab: Bluthusten (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,64 [0,48; 0,87],  $p=0,0035$ ), Schmerzen (Brust) (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,72 [0,59; 0,89],  $p=0,0021$ ), Mundschmerzen (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,45 [0,37; 0,56],  $p<0,0001$ ), Schluckbeschwerden (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,69 [0,56; 0,86],  $p=0,0009$ ), periphere Neuropathie (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,57 [0,47; 0,68],  $p<0,0001$ ) und Alopezie (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,06 [0,05; 0,08],  $p<0,0001$ ).

Die Analyse der sekundären Analysepopulation zum sekundären Analysezeitpunkt zeigt übereinstimmende Ergebnisse – d. h. keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen – verglichen mit der primären Analysepopulation zu den verbleibenden Items der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 (Dyspnoe, Husten, Schmerzen [Arm/Schulter] bzw. Schmerzen [andere]).

*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 im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Symptomatik wurde anhand des EORTC QLQ-LC13 erhoben. Der EORTC QLQ-LC13 stellt ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Lungenkrebs dar, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten und umfasst sowohl die typischen mit Lungenkrebs assoziierten Symptome als auch die möglicherweise auftretenden therapiebedingten Nebenwirkungen. Die Erhebung der selbstberichteten Symptomatik wird auch in den Leitlinien empfohlen [10, 105] und die Erhebung der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 ist in der Indikation NSCLC etablierte Praxis [34, 35].

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

zum Endpunkt Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

#### **4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT**

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die

Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
GO28915 (OAK)	<p>EORTC QLQ-C30</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue [Erschöpfung], Schmerz und Nausea [Übelkeit] und Vomiting [Erbrechen]) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe [Durchfall]) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung.</p> <p>Die folgenden Funktionsskalen werden hier unter der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Globaler Gesundheitsstatus</li> <li>• Rollenfunktion</li> <li>• Körperliche Funktion</li> <li>• Emotionale Funktion</li> <li>• Kognitive Funktion</li> <li>• Soziale Funktion</li> </ul> <p>Folgende Analysen werden zu den einzelnen Funktionsskalen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen (Abnahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte) im Vergleich zum Ausgangswert</li> </ul> <p>In der Time-To-Event-Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte des Scores aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Analysen wurden auf Basis der primären Analysepopulation durchgeführt. Ereigniszeiten (Zeit bis zur Verschlechterung) wurden mittels eines Cox-Regressionsmodells analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils das HR und das zugehörige 95%-KI berechnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines Log-Rank-Tests verglichen.</p>
<p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall</p>	

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO28915 (OAK)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention To Treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als gering eingestuft. Weder die Patienten noch die Endpunkterheber waren verblindet. Die Diskussion zur Rücklaufquote findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.4. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte, identifiziert. Aufgrund der fehlenden Verblindung des Endpunkterhebers wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30 insgesamt als hoch eingestuft.

Im Folgenden werden Responderanalysen (Anteil der Patienten mit Verschlechterung) und Analysen zur Zeit bis zur Verschlechterung der einzelnen Items des EORTC QLQ-C30 präsentiert. Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Skala zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zu mindestens einer Visite nach Baseline eine Verschlechterung um mindestens die MID (entsprechend einer Abnahme des Scores um 10 Punkte) aufwies [32, 106]. Als primär relevant im Rahmen der Responderanalysen wird das HR betrachtet, wobei die Ereignisse über die gesamte Studiendauer hinweg betrachtet wurden. Werte zum EORTC QLQ-C30 wurden zu Tag 1 jedes Zyklus und zur Visite des Behandlungsabbruchs (innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der letzten Studienmedikation) erhoben.



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

### Datenschnitt 7. Juli 2016

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation,)

Studie GO28915 (OAK)	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
	Responder n (%)	Responder n (%)	
Globaler Gesundheitsstatus	241/421 (57,2)	210/400 (52,5)	0,88 [0,73; 1,07], 0,2127
Rollenfunktion	260/420 (61,9)	236/401 (58,9)	0,90 [0,75; 1,09], 0,2798
Körperliche Funktion	219/421 (52,0)	212/402 (52,7)	0,82 [0,67; 0,99971], 0,0494
Emotionale Funktion	177/421 (42,0)	145/400 (36,3)	0,87 [0,69; 1,10], 0,2378
Kognitive Funktion	207/421 (49,2)	173/400 (43,3)	1,02 [0,82; 1,25], 0,8828
Soziale Funktion	216/420 (51,4)	201/400 (50,3)	0,84 [0,69; 1,03], 0,0949
<sup>a</sup> Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach IC Levels per IxRS, Histologie per eCRF und Therapielinie per IxRS <sup>b</sup> Log-Rank-Test eCRF: Electronic Case Report Form, HR: Hazard Ratio, IC: Immunzelle, IxRS: Interactive Web/Voice Response System, KI: Konfidenzintervall			

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (entsprechend einer Abnahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigt bei Betrachtung des HR für die körperliche Funktion einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Atezolizumab (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,82 [0,67; 0,99971], p=0,0494).

Für den globalen Gesundheitsstatus und alle anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) zeigen sich hinsichtlich der Analyse der Verschlechterung bei Betrachtung des HR keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

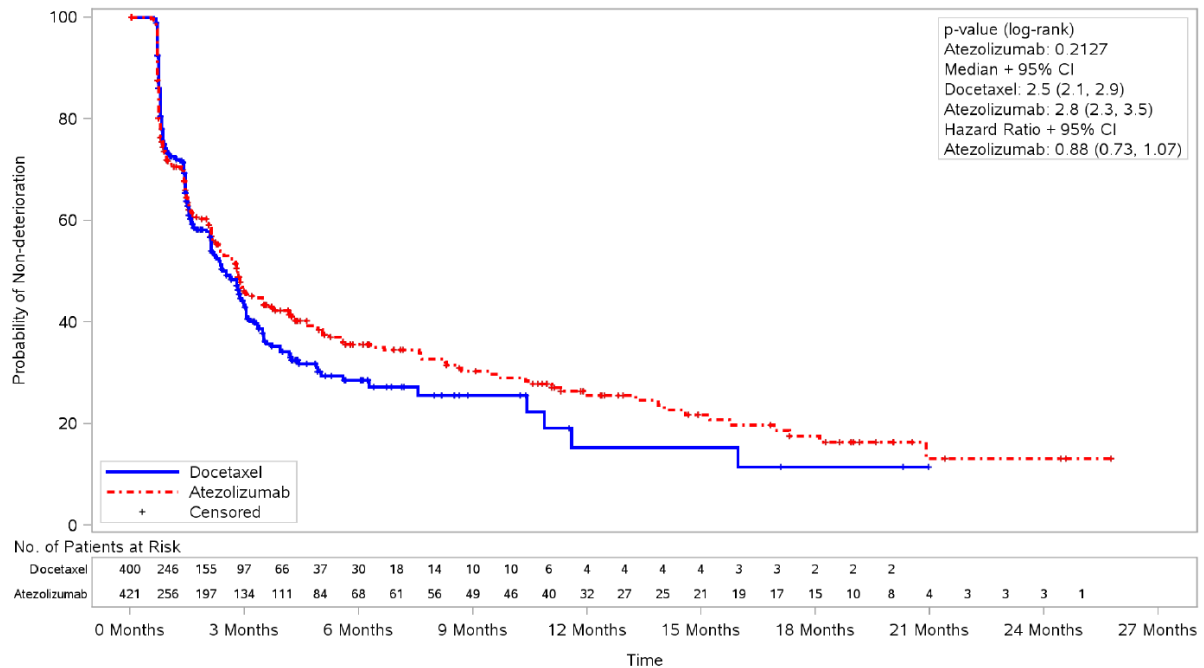


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)  
 CI: Konfidenzintervall

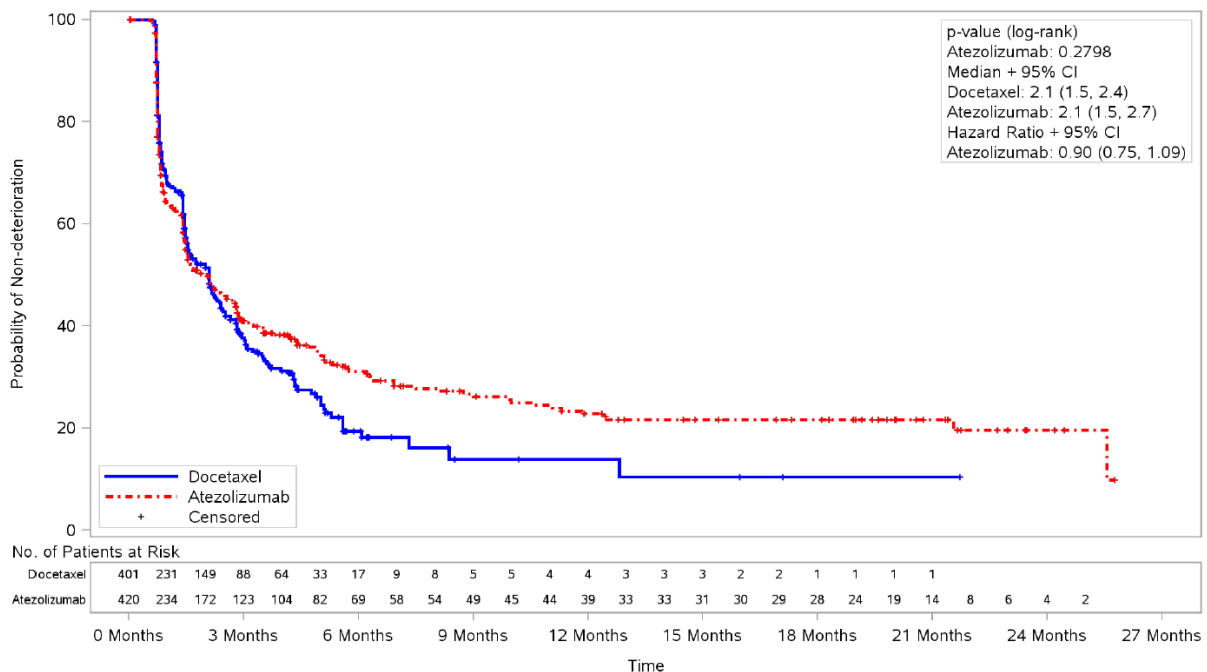


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)  
 CI: Konfidenzintervall

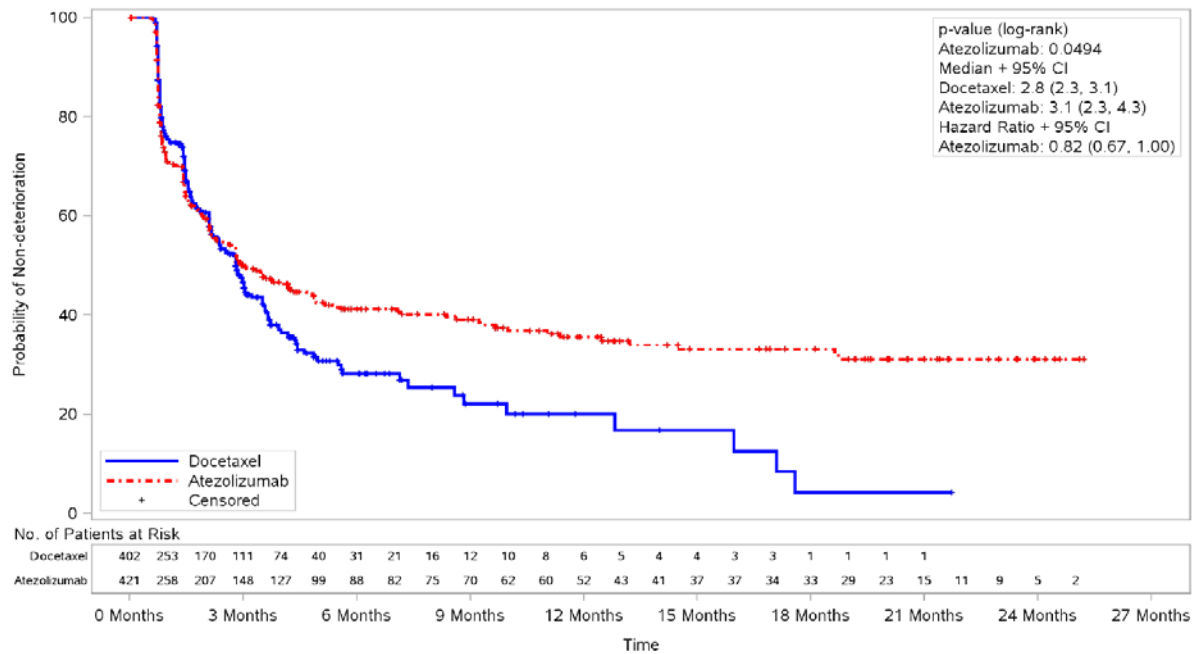


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)

CI: Konfidenzintervall

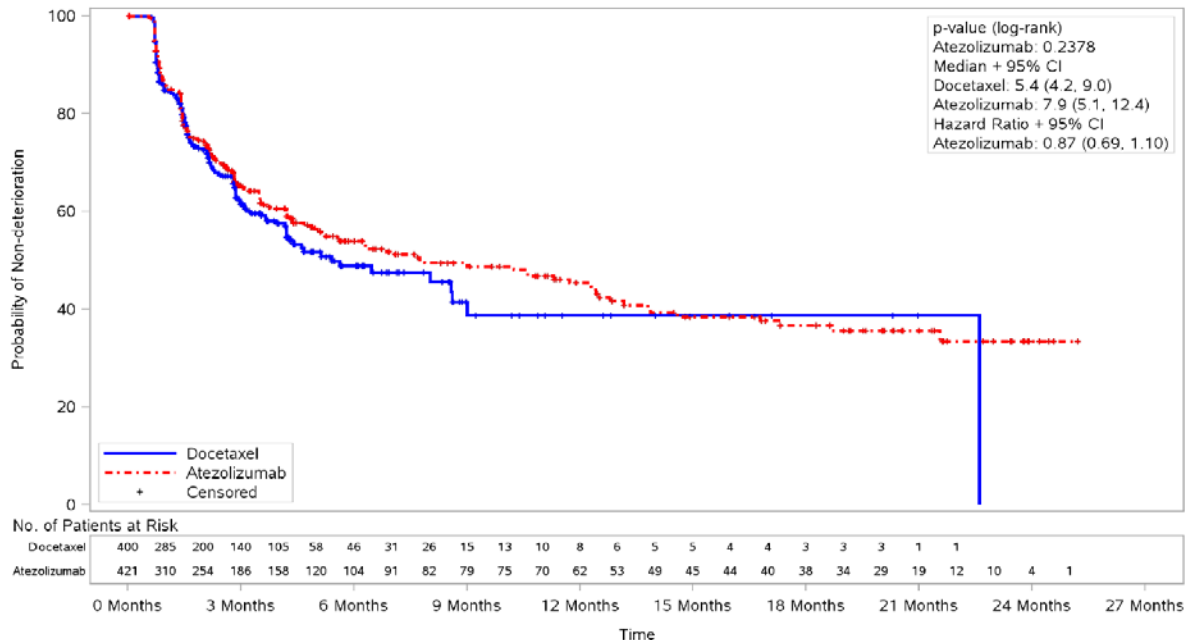


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)

CI: Konfidenzintervall

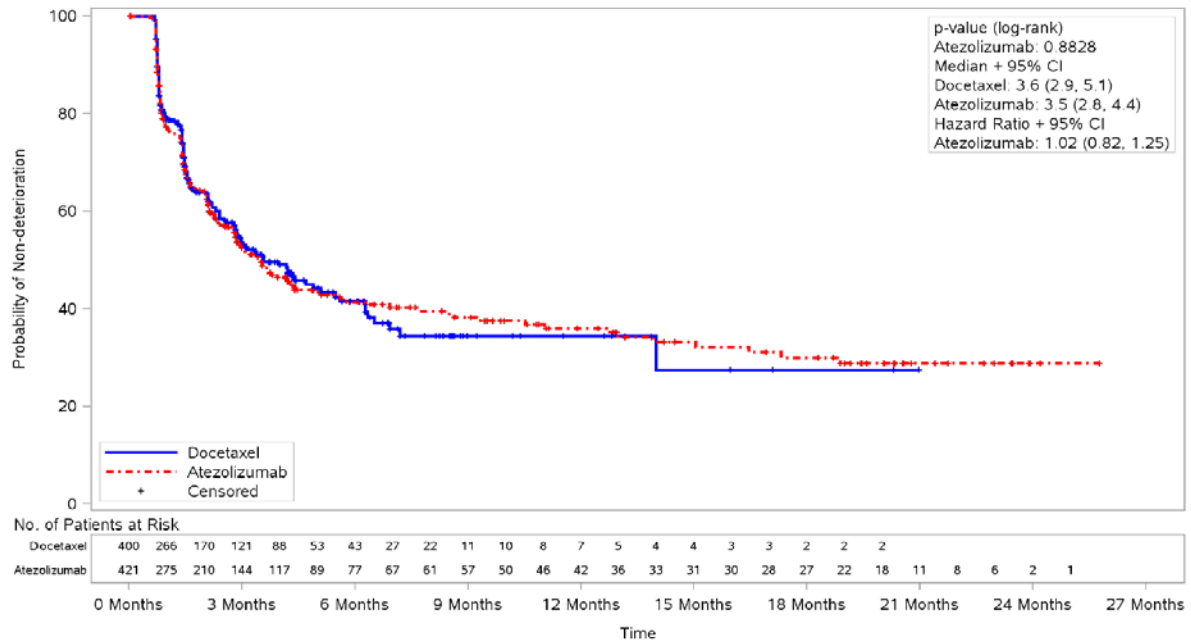


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)  
 CI: Konfidenzintervall

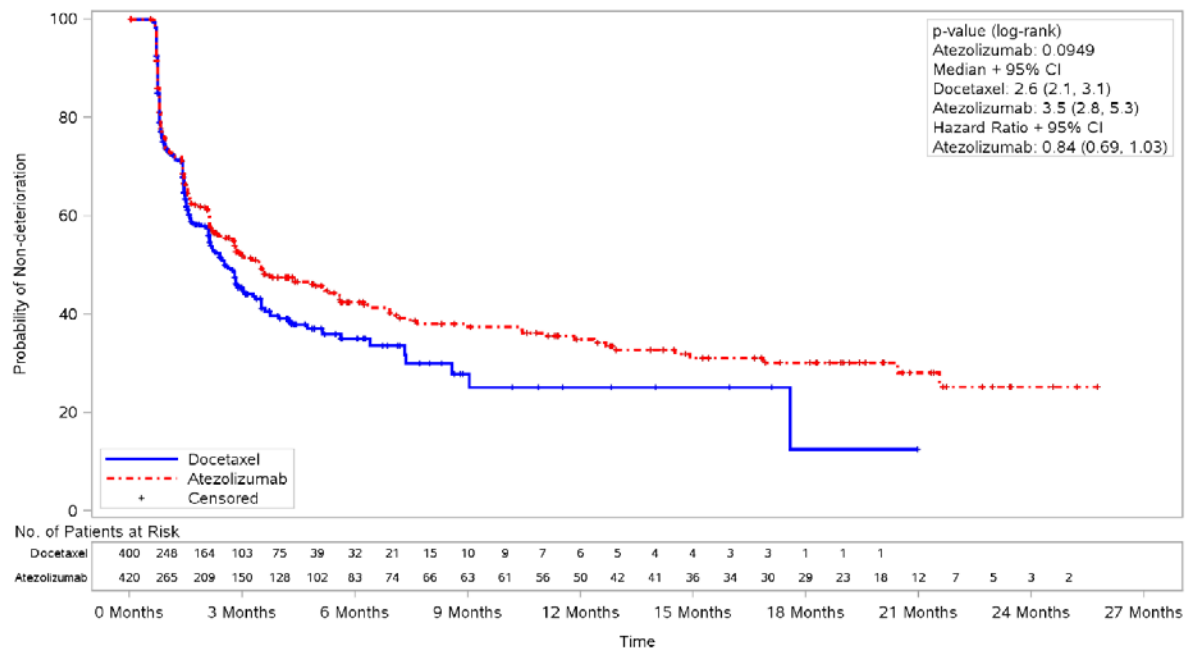


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (ITT, primäre Analysepopulation)  
 CI: Konfidenzintervall

**Datenschnitt 23. Januar 2017 (Sensitivitätsanalysen)*****Sekundäre Analysepopulation***

Der Unterschied bezüglich der körperlichen Funktion zeigte sich in der Auswertung der sekundären Analysepopulation (Sensitivitätsanalyse) gleichgerichtet in Form eines numerischen Behandlungsvorteils zugunsten von Atezolizumab (stratifizierte Analyse: HR [95%-KI]: 0,86 [0,73; 1,02],  $p=0,0796$ ). Für den globalen Gesundheitsstatus und alle anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) zeigen sich hinsichtlich der Analyse der Verschlechterung bei Betrachtung des HR keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

In den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine relevanten Interaktionen gefunden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

*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 im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EORTC QLQ-C30 erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten sollte durch eine Behandlung nicht verschlechtert, sondern im optimalen Fall verbessert werden [27]. Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten [29, 30]. Er wurde bereits in mehreren Studien in der Indikation NSCLC [47, 48] zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität genutzt. Die Erhebung der selbstberichteten Symptomatik wird auch in den Leitlinien empfohlen [10, 105].

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

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

#### 4.3.1.3.1.7 Verträglichkeit – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung der Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
GO28915 (OAK)	<p data-bbox="355 331 1394 544">Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 19.0 [52]) kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden nach Häufigkeit und nach NCI-CTCAE-Grad, Version 4.0 [53], dargestellt. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten Grad gezählt. Laut Studienprotokoll sollten Ereignisse die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden können nicht als unerwünschte Ereignisse erfasst werden (z. B. Dyspnoe).</p> <p data-bbox="355 595 866 622"><u>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE):</u></p> <p data-bbox="355 633 1394 1055">Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Sämtliche UE, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur Initiierung einer neuen onkologischen Therapie auftraten wurden im eCRF dokumentiert und gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 19.0) sowie dem Roche INN (International non-proprietary Name) Drug Terms and Procedures Dictionary for medications and treatments klassifiziert und durch den Prüfarzt bzgl. den Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schweregrad nach NCI-CTCAE (Version 4.0) eingestuft. Es werden Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) dargestellt. Patienten, bei denen verschiedene Ereignisse unterschiedlichen Schweregrades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. Der Progress des Primärtumors sowie das Auftreten neuer Läsionen wurden als Wirksamkeitsparameter berücksichtigt und nicht als UE berichtet.</p> <p data-bbox="355 1106 1374 1167"><u>Patienten mit UE vom CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>, Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 3, Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 4, Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 5:</u></p> <p data-bbox="355 1178 1394 1267">Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte gemäß der CTCAE des NCI und wurde detailliert im eCRF berichtet. UE vom CTCAE-Grad 5 wurden auch nach 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation unabhängig von der Kausalität erfasst.</p> <p data-bbox="355 1279 1394 1368">Es werden zusätzlich zu den UE vom CTCAE-Grad 5 alle Todesfälle während des Berichtszeitraums, die nach Ansicht des Prüfarztes ausschließlich durch einen Progress bedingt waren, und nicht als UE dokumentiert wurden dargestellt.</p> <p data-bbox="355 1420 1082 1447"><u>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE):</u></p> <p data-bbox="355 1458 1394 1485">Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul data-bbox="403 1496 1394 1787" style="list-style-type: none"> <li>• tödlich,</li> <li>• lebensbedrohlich,</li> <li>• einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd,</li> <li>• zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend,</li> <li>• eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend,</li> <li>• medizinisch signifikant oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.</li> </ul> <p data-bbox="355 1798 1394 1917">Patienten, bei denen ein SUE mehrfach und unterschiedlichen Grades auftrat, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende SUE wurden auch nach Studienende erhoben und berichtet.</p> <p data-bbox="355 1968 1174 1995"><u>Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses:</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Mit dem Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines UE wurden alle Abbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten.</p> <p><u>Patienten mit immunvermittelten UE:</u></p> <p>Als Klasseneffekte immunmodulierender Wirkstoffe der Krebstherapie werden spezifische Nebenwirkungen abgeleitet, die sich aktuell nicht vollumfänglich durch MedDRA codieren lassen. Aus diesem Grund wurde zum einen vom Sponsor ein Datensatz mit allen unerwünschten Ereignissen erstellt, welche mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden. Weiterhin wurde eine Liste von Adverse Events of Special Interest (AESI) definiert, welche potentiell auf den Wirkmechanismus von Atezolizumab zurückzuführen sind. Alle AESI, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, stellen immunvermittelte UE dar. Die UE, die keine AESIs darstellen, aber mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, wurden einer manuellen klinischen Prüfung auf potentielle immunvermittelte Ereignisse unterzogen und ergänzt. Um andere mögliche Ätiologien auszuschließen, wurden hierbei Anamnese, Begleitmedikation, sowie Krankheitsstatus des Patienten berücksichtigt.</p> <p>Anmerkung: Diese für Atezolizumab sehr umfangreiche Liste an AESI wird im CSR nicht explizit dargestellt und wird im Modul 5 zur Vollständigkeit dargestellt.</p> <p>Alle aus diesem Datensatz nach der medizinischen Beurteilung und unter Berücksichtigung des Safety Monitoring Committee und der Diskussion mit den regulatorischen Behörden hervorgehenden immunvermittelten Nebenwirkungen werden im Kapitel: „Patienten mit immunvermittelten UE“ beschrieben. Diese hier auf Studienebene dargestellten UE sind Teil der in der Fachinformation von Atezolizumab dargestellten immunvermittelten Nebenwirkungen.</p> <p><u>Patienten mit ausgewählten UE – weitere Untersuchungen:</u></p> <p>Die häufigsten UE mit Unterschied <math>\geq 5\%</math> zwischen den Behandlungsarmen werden sortiert nach Systemorganklassen dargestellt.</p> <p><u>Analyse:</u></p> <p>Ereigniszeiten (Zeit bis zum Eintritt eines UE) wurden mittels eines Cox-Regressionsmodells analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts von Atezolizumab gegenüber Docetaxel wurden jeweils das HR und das zugehörige 95%-KI berechnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines Log-Rank-Tests verglichen. Es wurden zusätzlich relative und absolute Effektmaße (Relatives Risiko, Odds Ratio, Risikodifferenz) und die zugehörigen zweiseitigen 95%-KI berechnet und dargestellt. Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen werden diese Endpunkte jedoch nur als supportiv betrachtet.</p>
	<p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, eCRF: Electronic Case Report Form, CSR: Studienbericht, INN: International Non-proprietary Name, KI: Konfidenzintervall, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, NCI: National Cancer Institute, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TEAE: Therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

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

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



Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>GO28915 (OAK)</b>						
Patienten mit UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Patienten mit UE vom CTCAE- Grad $\geq 3$	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Patienten mit SUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Patienten mit Behandlungs- abbruch wegen UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Patienten mit ausgewählten UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ITT: Intention To Treat, UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für diesen Endpunkt werden Daten zu folgenden Datenschnitten dargestellt:

- 23. Januar 2017

Die Daten für den Datenschnitt vom 7. Juli 2016 sind innerhalb von Modul 5 im CSR und den in der Operationalisierung beschriebenen weiteren Zusatzanalysen hinterlegt.

Die vollständige Auswertung erfolgte durch die Safety-Population als as treated, d. h. sowohl die Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses als auch die Analysen zu den rohen Inzidenzen werden basierend auf allen Patienten aus der Safety-Population durchgeführt.

Unerwünschte Ereignisse wurden ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Beendigung der Studienbehandlung, bis zum Beginn einer nicht protokollkonformen Folgetherapie oder dem betrachteten Datenschnitt erfasst.

Aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Atezolizumab-Arm im Vergleich zum Docetaxel-Arm werden für Aussagen über Behandlungsunterschiede primär die Analysen der

Zeit bis zum ersten Ereignis (Time-To-Event-Analysen) verwendet. Diese werden auch zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Ergänzend werden die rohen Inzidenzen der beiden Behandlungsarme verglichen; aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den beiden Armen ist hier jedoch von verzerrten Ergebnissen auszugehen.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor.

Für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse existieren klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser unerwünschten Ereignisse ermöglichen. Somit führt hier das offene Studiendesign nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotentials und wird für diese beiden Kategorien als niedrig eingestuft. Eine weitere Ausnahme besteht in der Auswertung des unerwünschten Ereignisses Alopezie, für das nur die CTCAE-Grade 1-2 existieren. Alopezie ist ein sehr belastbarer Verträglichkeitsendpunkt, da er nach objektiven Gesichtspunkten gemessen wird.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### Datenschnitt 23. Januar 2017

#### *Patienten mit unerwünschten Ereignissen*

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population, sekundäre Analysepopulation)

Studie GO28915 (OAK) Endpunkt	Atezolizumab N=609	Docetaxel N=578	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Patienten mit UE	574 (94,3)	557 (96,4)	0,56 [0,50; 0,64], <0,0001	0,98 [0,95; 1,00] 0,62 [0,36; 1,08] -0,02 [-0,05; 0,00]
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, UE: unerwünschtes Ereignis				

In der Studie GO28915 (OAK) traten unter der Atezolizumab-Therapie bei 574 Patienten (94,3%) und unter der Docetaxel-Therapie bei 557 Patienten (96,4%) unerwünschte Ereignisse auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,56 [0,50; 0,64],  $p < 0,0001$ ).

**Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$** 

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population, sekundäre Analysepopulation)

Studie GO28915 (OAK) Endpunkt	Atezolizumab N=609	Docetaxel N=578	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad $\geq 3$	243 (39,9)	322 (55,7)	0,41 [0,34; 0,49], <0,0001	0,72 [0,63; 0,81] 0,53 [0,42; 0,66] -0,16 [-0,21; -0,10]
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 3	202 (33,2)	193 (33,4)	0,68 [0,55; 0,83], 0,0002	0,99 [0,85; 1,17] 0,99 [0,78; 1,26] 0,00 [-0,06; 0,05]
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 4	31 (5,1)	115 (19,9)	0,18 [0,12; 0,26], <0,0001	0,26 [0,17; 0,37] 0,22 [0,14; 0,33] -0,15 [-0,18; -0,11]
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 5	10 (1,6)	14 (2,4)	0,49 [0,21; 1,14], 0,0925	0,68 [0,30; 1,51] 0,67 [0,30; 1,53] -0,01 [-0,02; 0,01]
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse				
<sup>b</sup> Log-Rank-Test				
ARD: Absolute Risikodifferenz, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, UE: Unerwünschtes Ereignis				

Unter der Atezolizumab-Therapie traten bei 243 Patienten (39,9%) und unter der Docetaxel-Therapie bei 322 Patienten (55,7%) unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf. Das HR [95%-KI] liegt bei 0,41 [0,34; 0,49] mit  $p < 0,0001$ , was einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab zeigt. Die Ereignisse wurden vom Studienarzt bei 91 Patienten (15,0%) in Verbindung mit der Atezolizumab-Therapie gebracht, im Docetaxel-Arm war dies bei 246 Patienten (42,5%) der Fall. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  (Inzidenz  $\geq 5\%$  in einem der Therapiearme) waren Neutropenie (0,5% vs. 13%), febrile Neutropenie (0,2% vs. 10,7%), Laborwertveränderungen (verringerte Anzahl an neutrophilen Granulozyten) (0,2% vs. 8,8%), Pneumonie (3,5% vs. 5,7%) und Anämie (2,6% vs. 5,7%). Die unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  waren in der Regel in beiden Therapiearmen reversibel.

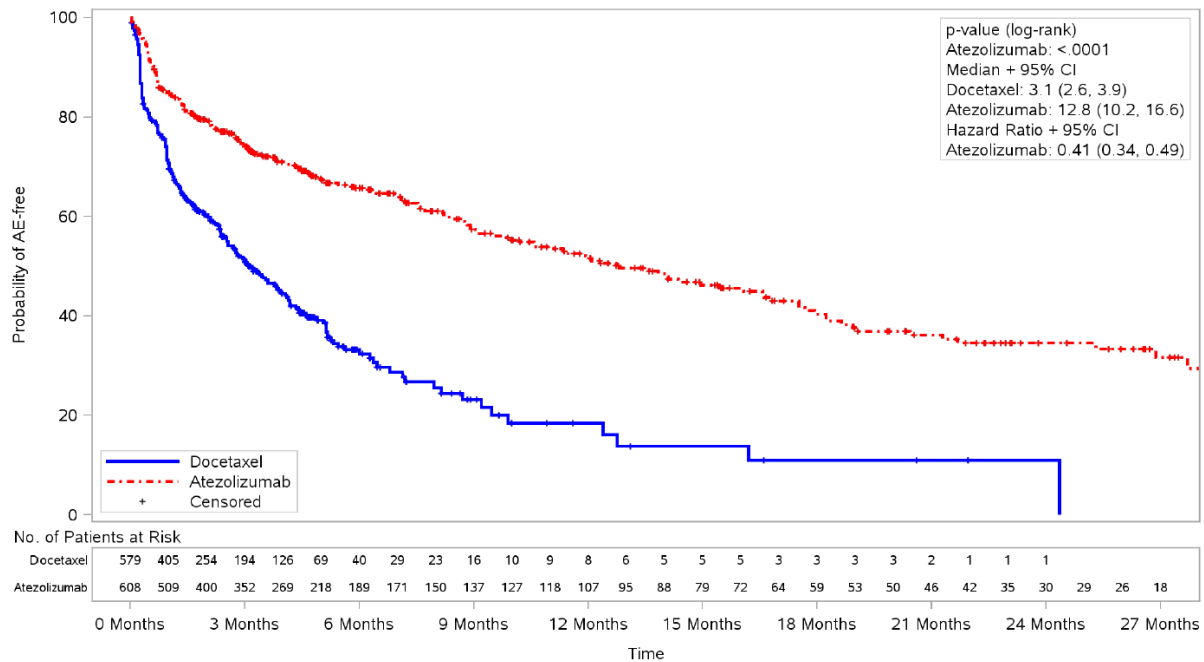


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (Safety-Population, sekundäre Analysepopulation)

CI: Konfidenzintervall

#### ***Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 3 und CTCAE-Grad 4***

Unter der Atezolizumab-Therapie wurden bei 202 Patienten (33,2%) und unter der Docetaxel-Therapie bei 193 Patienten (33,4%) unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 beobachtet. Dies ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,68 [0,55; 0,83],  $p=0,0002$ ). Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 4 traten unter Atezolizumab bei 31 Patienten (5,1%) und unter Docetaxel-Therapie bei 115 Patienten (19,9%) auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,18 [0,12; 0,26],  $p<0,0001$ ).

Die hier beobachtete Inzidenz der unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  entspricht der für eine PD-L1-Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab in dieser Indikation zu erwartenden Größenordnung. Es zeigt sich ein erheblicher Vorteil von Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie. Dies ist für den Patienten medizinisch hoch bedeutsam.

#### ***Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 5***

Innerhalb von 30 Tagen nach letztmaliger Verabreichung der Studienmedikation traten unter Atezolizumab-Therapie bei zehn Patienten (1,6%) und unter Docetaxel-Therapie bei 14 Patienten (2,4%) unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 5 auf. Statistisch ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,49 [0,21; 1,14],  $p=0,0925$ ).

Keines dieser Ereignisse im Atezolizumab-Arm wurde vom Prüfarzt als therapieassoziiert eingestuft. Die zehn unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad 5, die im Rahmen der Atezolizumab-Therapie auftraten, waren: Pneumonie, Sepsis (2), septischer Schock, Dyspnoe, Lungenblutung, plötzlicher Tod, Tod ungeklärter Ursache, Myokardischämie und Nierenversagen.

Der Patient, welcher aufgrund einer ungeklärten Todesursache verstorben war, hatte bis zu diesem Zeitpunkt nur eine Dosis Atezolizumab erhalten. Bei diesem Patienten sind keine weiteren unerwünschten Ereignisse im Rahmen der Studie aufgetreten. Die genaue Todesursache bleibt ungeklärt. In der Anamnese des Patienten wurden als Komorbiditäten eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Diabetes mellitus Typ 2, pulmonale Hypertonie, Vorhofflimmern, Adipositas, Lungenversagen, Bluthochdruck, Dyslipidämie sowie eine Stenose einer Arterie im femoropoplitealen Bereich berichtet.

Die 14 unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad 5 unter der Docetaxel-Therapie waren: Pneumonie (2), Sepsis, Infektion der Atemwege (2), Dyspnoe, Lungenblutung, Hämoptysis, spontaner Pneumothorax, Lungenembolie, Dyspnoe, plötzlicher Tod (2) und Blutung des unteren Gastrointestinaltraktes. Ein unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 5 (Infektion der Atemwege) wurde vom Studienarzt als therapieassoziiert eingestuft.

Auch nach den 30 Tagen primärer Nachbeobachtung traten unter der Atezolizumab-Therapie keine therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad 5 auf. Die 16 unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad 5 (4,4%) unter der Atezolizumab-Therapie in diesem Zeitraum waren: Tod ungeklärter Ursache (5), Suizid, Euthanasie, Sepsis (2), Pneumonie, Sepsis in Verbindung mit einer Pneumonie, septischer Schock, Myokardinfarkt, Aspirationspneumonie, Zerebralarterienembolie und zerebrovaskulärer Unfall (Schlaganfall).

Anschließend an die 30 Tage primärer Nachbeobachtung traten während der Docetaxel-Therapie bei weiteren elf Patienten (2,8%) unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 5 auf. Diese waren: Tod ungeklärter Ursache (4), Sepsis, Pneumonie, Atemwegsinfektion, Myokardinfarkt, Herzstillstand, Pleuraerguss und Lungenembolie. Die Atemwegsinfektion wurde vom Studienarzt als therapieassoziiert eingestuft.

Weitere Informationen zu den Todesursachen der als Tod ungeklärter Ursache gemeldeten unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad 5 stehen auch nach intensiver Nachverfolgung durch das Studienteam nicht zur Verfügung.

Bei einem Patienten aus dem Atezolizumab-Arm und bei zwei Patienten aus dem Docetaxel-Arm wurde die Todesursache entsprechend den öffentlichen Aufzeichnungen (Totenschein) dokumentiert und lässt sich somit keiner der zuvor genannten Kategorien zuordnen. Der Patient, welcher Atezolizumab erhalten hatte, verstarb 24 Tage nach der letzten applizierten Dosis Atezolizumab. Beide Patienten, die Docetaxel erhalten hatten, verstarben 44 Tage nach der letzten Applikation. Die genaue Todesursache bleibt unklar.

Unabhängig vom Zeitfenster war die häufigste Todesursache in beiden Behandlungsarmen ein Progress der Grunderkrankung. Von allen Todesfällen wurde ein Progress bei 395 Atezolizumab-Patienten (93,6%) und bei 405 Docetaxel-Patienten (93,7%) als Todesursache angegeben.

### ***Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen***

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population, sekundäre Analysepopulation)

Studie GO28915 (OAK) Endpunkt	Atezolizumab N=609	Docetaxel N=578	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Patienten mit SUE	195 (32,0)	180 (31,1)	0,75 [0,61; 0,92], 0,0066	1,03 [0,87; 1,22] 1,04 [0,82; 1,33] 0,01 [-0,04; 0,06]

<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse  
<sup>b</sup> Log-Rank-Test  
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Während der Behandlung mit Atezolizumab wurden bei 195 Patienten (32,0%) und unter Docetaxel bei 180 Patienten (31,1%) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dokumentiert. In den Time-To-Event-Analysen bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,75 [0,61; 0,92], p=0,0066).

Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Inzidenz von  $\geq 2\%$ ) in einem der Behandlungsarme waren Pneumonie, febrile Neutropenie und Dyspnoe. Zudem trat unter der Atezolizumab-Therapie kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis  $\geq 2\%$  häufiger als unter Docetaxel-Therapie auf. Unter Docetaxel-Therapie traten Pneumonie (5,9% vs. 3,1%) und febrile Neutropenie (6,4% vs. 0%) im Vergleich zu Atezolizumab  $\geq 2\%$  häufiger auf. Die aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren in der Regel in beiden Studienarmen reversibel. Die hier beobachtete Inzidenz der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse entspricht der für eine Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab in dieser Indikation zu erwartenden Häufigkeit und entspricht den Ergebnissen anderer Atezolizumab-Studien in anderen Indikationen. Es zeigt sich ein erheblicher Vorteil von Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie, was einen großen medizinischen Nutzen für den Patienten darstellt.

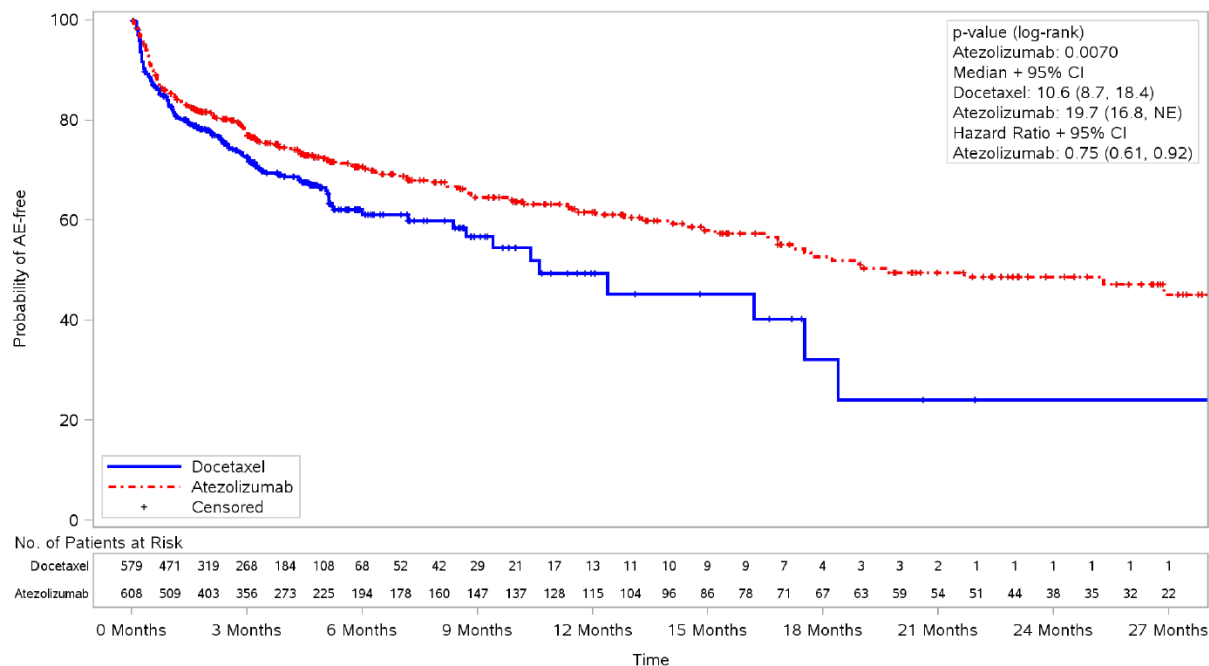


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (Safety-Population, sekundäre Analysepopulation)  
 CI: Konfidenzintervall

**Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses**

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population, sekundäre Analysepopulation)

Studie GO28915 (OAK) Endpunkt	Atezolizumab N=609	Docetaxel N=578	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	48 (7,9)	106 (18,3)	0,24 [0,16; 0,34], <0,0001	0,43 [0,31; 0,59] 0,38 [0,27; 0,55] -0,10 [-0,14; -0,07]

<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse  
<sup>b</sup> Log-Rank-Test  
 ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, UE: Unerwünschtes Ereignis

Es brachen 48 Patienten (7,9%) die Atezolizumab-Therapie und 106 Patienten (18,3%) die Docetaxel-Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Dies ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,24 [0,16; 0,34],

$p < 0,0001$ ). Die am häufigsten genannten Gründe für den Abbruch der Behandlung mit Atezolizumab waren unerwünschte Ereignisse aus der System Organ Class (SOC) Infektionen und Infestationen (1,8%) sowie der SOC respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen (1,3%). Bei 15 Patienten traten 15 Ereignisse vom CTCAE-Grad 1-2 auf, die zu einem Abbruch der Behandlung mit Atezolizumab führten. Bei 19 Patienten wurden 20 Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 dokumentiert, die zu einem Abbruch der Behandlung führten. Weiterhin wurden bei fünf Patienten fünf unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 4 dokumentiert, die zu einem Abbruch der Behandlung führten. Bei neun Patienten wurde als Ursache für den Behandlungsabbruch ein unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 5 dokumentiert.

Die Inzidenz der Behandlungsabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse entspricht der für eine Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab in dieser Indikation zu erwartenden Häufigkeit. Es zeigt sich auch für diesen Endpunkt ein erheblicher Vorteil von Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie. Dieser stellt für den Patienten einen medizinisch hoch bedeutsamen Zusatznutzen dar.

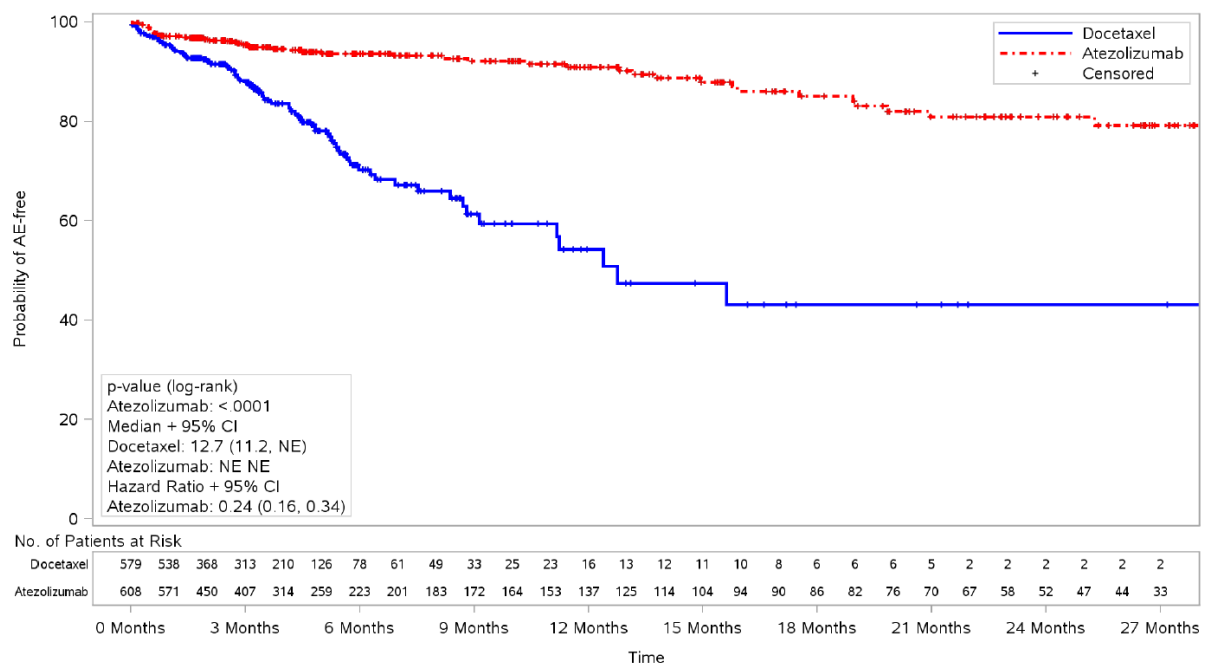


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses der Studie GO28915 (OAK); Atezolizumab vs. Docetaxel (Safety-Population, sekundäre Analysepopulation)

CI: Konfidenzintervall

### ***Patienten mit immunvermittelten unerwünschten Ereignissen***

Im Folgenden werden diejenigen immunvermittelten unerwünschten Ereignisse beschrieben, die nach Rücksprache mit den Behörden Eingang in die Fachinformation gefunden haben:



*Immunvermittelte Pneumonitis*

Pneumonitis trat bei fünf Patienten (0,8%) unter der Behandlung mit Atezolizumab und bei vier Patienten (0,7%) unter der Behandlung mit Docetaxel auf. Jedes der unter Atezolizumab aufgetretenen Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft, wobei zwei der Ereignisse vom Schweregrad 2 und drei Ereignisse vom Schweregrad 3 waren. Eines der Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 führte zum Behandlungsabbruch. Unter Docetaxel wurde eine der aufgetretenen Pneumonitiden als schwerwiegend eingestuft, wobei diese vom Schweregrad 3 war. Von den weiteren unter Docetaxel aufgetretenen Ereignissen waren zwei vom Schweregrad 1-2 und eines vom CTCAE-Grad 3-4. Ein Ereignis vom Schweregrad 2 führte zum Behandlungsabbruch. Alle aufgetretenen Ereignisse beider Behandlungsarme wurden in Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht.

*Immunvermittelte Hepatitis*

Hepatitis trat bei drei der mit Atezolizumab behandelten Patienten (0,5%) auf. Es handelte sich hierbei um ein Ereignis vom CTCAE-Grad 3 und zwei Ereignisse vom Schweregrad 4, welche alle reversibel waren. Zwei dieser Ereignisse (Grad 4) führten zum Behandlungsabbruch. Unter der Behandlung mit Docetaxel trat kein Ereignis von Hepatitis auf.

*Immunvermittelte Kolitis*

Eine Autoimmun-Kolitis trat während der Behandlung mit Atezolizumab bei drei Patienten (0,5%) auf. Eines dieser Ereignisse war vom Schweregrad 1-2, die anderen beiden Ereignisse waren vom Schweregrad 3-4. Ein Ereignis vom CTCAE-Grad 3 wurde vom Studienarzt als schwerwiegend eingestuft. Während der Behandlung mit Docetaxel wurden bei zwei Patienten (0,3%) Fälle von Autoimmun-Kolitis dokumentiert. Eines der unter Docetaxel aufgetretenen Ereignisse war vom Schweregrad 1-2, das andere Ereignis war vom Schweregrad 3-4 und wurde vom Studienarzt als schwerwiegend eingestuft. Die Therapie wurde in beiden Behandlungsarmen in allen Fällen weiter geführt.

*Immunvermittelte Endokrinopathien*

Diabetes mellitus Typ 1 trat unter der Therapie mit Atezolizumab bei einem Patienten (0,2%) auf und war vom Schweregrad 1. Es handelte sich hierbei um ein nicht schwerwiegendes Ereignis, welches vom Studienarzt als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft wurde. Die Patientin hatte bereits vor Beginn der Therapie mit Atezolizumab Insulin als Therapie für den vorbestehenden Typ 2 Diabetes mellitus erhalten. Der aufgetretene Diabetes mellitus Typ 1 war durch die fortgeführte Insulin-Therapie gut beherrschbar. Die Behandlung mit Atezolizumab wurde weitergeführt. Unter der Behandlung mit Docetaxel trat kein Ereignis von Diabetes mellitus Typ 1 auf.

Hypothyreose trat während der Behandlung mit Atezolizumab bei 18 Patienten (0,3%) auf. Alle Ereignisse waren vom CTCAE-Grad 1 oder 2 und wurden als nicht schwerwiegend eingestuft. Die Therapie wurde in allen Fällen weiter geführt. Unter Docetaxel trat bei einem Patienten (0,2%) ein Ereignis von Hypothyreose auf, welches vom Studienarzt als nicht

schwerwiegend eingestuft wurde. Die Therapie wurde aufgrund des Ereignisses nicht abgebrochen.

Hyperthyreose trat unter Atezolizumab-Therapie bei zwei Patienten (0,3%) auf. Alle Ereignisse waren vom Schweregrad 1-2 und wurden vom Studienarzt als nicht schwerwiegend eingestuft. Die Behandlung wurde in allen Fällen weiter geführt. Unter Docetaxel trat kein Ereignis von Hyperthyreose auf.

Nebenniereninsuffizienz trat während der Behandlung mit Atezolizumab bei drei Patienten (0,5%) auf und war vom Schweregrad 1-2, wobei alle Ereignisse als nicht schwerwiegend eingestuft wurden. Die Behandlung mit Atezolizumab wurde in allen Fällen weiter geführt. Unter Docetaxel trat kein Ereignis von Nebenniereninsuffizienz auf.

Hypophysitis trat unter Atezolizumab-Therapie bei einem Patienten (0,2%) auf. Dieses Ereignis war vom Schweregrad 2 als nicht schwerwiegend eingestuft. Die Therapie mit Atezolizumab wurde aufgrund des Ereignisses abgebrochen. Während der Behandlung mit Docetaxel trat kein Ereignis von Hypophysitis auf.

#### *Immunvermittelte Meningoenzephalitis*

Meningitis trat während der Behandlung mit Atezolizumab bei drei Patienten (0,5%) auf. Die Ereignisse waren jeweils vom Schweregrad 2, 3 und 4. Jedes der aufgetretenen Ereignisse wurde vom Studienarzt aufgrund der Hospitalisierung als schwerwiegend eingestuft. Die Behandlung mit Atezolizumab wurde in allen drei Fällen abgebrochen. Die durchgeführten Erregernachweise (bakteriell, viral) waren in allen Fällen negativ. Während der Behandlung mit Docetaxel trat kein Ereignis von Meningitis auf.

Enzephalitis trat unter der Behandlung mit Atezolizumab bei einem Patienten (0,2%) auf. Das Ereignis war vom Schweregrad 3 und wurde vom Studienarzt als schwerwiegend eingestuft. Die Behandlung mit Atezolizumab wurde aufgrund des aufgetretenen Ereignisses abgebrochen. Während der Behandlung mit Docetaxel trat kein Ereignis von Enzephalitis auf.

#### *Immunvermittelte Neuropathien*

Myasthenia gravis trat in keinem der beiden Behandlungsarme auf.

Das Guillain-Barré-Syndrom trat während der Behandlung mit Atezolizumab bei drei Patienten (0,5%) auf. Zwei dieser Ereignisse wurden als schwerwiegend eingestuft. Die Behandlung mit Atezolizumab wurde in keinem dieser Fälle abgebrochen. Unter Docetaxel trat kein Ereignis von Guillain-Barré-Syndrom auf.

#### *Immunvermittelte Pankreatitis*

Pankreatitis trat während der Behandlung mit Atezolizumab bei einem Patienten (0,2%) auf. Das Ereignis wurde vom Studienarzt als schwerwiegend, aber nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft. Die Behandlung mit Atezolizumab wurde in diesem Fall weiter geführt. Während der Behandlung mit Docetaxel trat kein Ereignis von Pankreatitis auf.

**Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen**

*Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit Unterschied  $\geq 5\%$  zwischen den Behandlungsarmen*

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, des Gastrointestinaltrakts und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population, sekundäre Analysepopulation)

Studie GO28915 (OAK) Endpunkt	Atezolizumab N=609	Docetaxel N=578	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>				
Anämie	73 (12,0)	136 (23,5)	0,36 [0,27; 0,48], <0,0001	0,51 [0,39; 0,66] 0,44 [0,32; 0,60] -0,12 [-0,16; -0,07]
Febrile Neutropenie	1 (0,2)	62 (10,7)	0,01 [0,00; 0,08], <0,0001	0,02 [0,00; 0,11] 0,01 [0,00; 0,10] -0,11 [-0,13; -0,08]
Neutropenie	11 (1,8)	90 (15,6)	0,09 [0,05; 0,17], <0,0001	0,12 [0,06; 0,21] 0,10 [0,05; 0,19] -0,14 [-0,17; -0,11]
<i>Untersuchungen</i>				
Verringerte Anzahl an neutrophilen Granulozyten	2 (0,3)	54 (9,3)	0,02 [0,00; 0,08], <0,0001	0,04 [0,01; 0,14] 0,03 [0,01; 0,13] -0,09 [-0,11; -0,07]
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>				
Diarrhoe	98 (16,1)	141 (24,4)	0,42 [0,32; 0,55], <0,0001	0,66 [0,52; 0,83] 0,59 [0,45; 0,79] -0,08 [-0,13; -0,04]
Stomatitis	20 (3,3)	63 (10,9)	0,23 [0,14; 0,38], <0,0001	0,30 [0,18; 0,49] 0,28 [0,17; 0,47] -0,08 [-0,11; -0,05]
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				
Fatigue	163 (26,8)	207 (35,8)	0,53 [0,43; 0,66], <0,0001	0,75 [0,63; 0,89] 0,66 [0,51; 0,84] -0,09 [-0,14; -0,04]
Pyrexie	111 (18,2)	76 (13,1)	1,14 [0,84; 1,54], 0,3891	1,39 [1,06; 1,81] 1,47 [1,07; 2,02] 0,05 [0,01; 0,09]
Periphere Ödeme	56 (9,2)	82 (14,2)	0,41 [0,29; 0,59], <0,0001	0,65 [0,47; 0,89] 0,61 [0,43; 0,88] -0,05 [-0,09; -0,01]

Studie GO28915 (OAK) Endpunkt	Atezolizumab N=609	Docetaxel N=578	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Mukositis	9 (1,5)	41 (7,1)	0,16 [0,08; 0,34], <0,0001	0,21 [0,10; 0,42] 0,20 [0,09; 0,41] -0,06 [-0,08;-0,03]
a Unstratifizierte Analyse				
b Log-Rank-Test				
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko				

Die Inzidenzen der Laborwertveränderungen unter Atezolizumab entsprechen den für Krebsimmuntherapien zu erwartenden. Krebsimmuntherapien sind für das blutbildende System weniger toxisch als Chemotherapien, was sich in der Zahl der medizinisch relevanten febrilen Neutropenien äußert. Diese traten unter der Behandlung mit Atezolizumab ca. 50-mal seltener auf als unter der Behandlung mit Docetaxel (0,2% vs. 10,7%). Der einzige unter der Behandlung mit Atezolizumab aufgetretene Fall von febriler Neutropenie wurde vom Studienarzt als nicht schwerwiegend und nicht therapieassoziiert eingestuft. Die Behandlung mit Atezolizumab wurde weitergeführt. Die während der Behandlung mit Docetaxel aufgetretenen Ereignisse waren vom CTCAE-Grad 3-4 und wurden vom Studienarzt als vorwiegend schwerwiegend (6,4%) eingestuft. Die Therapie mit Docetaxel wurde in zwei Fällen abgebrochen.

Bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten Diarrhoe und Stomatitis unter der Behandlung mit Atezolizumab wesentlich seltener auf als unter der Behandlung mit Docetaxel (16,1% vs. 24,4% und 3,3% vs. 10,9%). Dies stellt aus medizinischer Sicht einen deutlichen Vorteil von Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie dar. Auch für das subjektive Empfinden des Patienten ist dieser Vorteil von Atezolizumab von großer Bedeutung.

Die Inzidenzen der allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Fatigue, Pyrexie, periphere Ödeme und Mukositis) entsprechen ebenfalls den für das Krankheitsbild typischen Häufigkeiten und bestätigen das bekannte Sicherheitsprofil von Atezolizumab. Für die Endpunkte Fatigue, periphere Ödeme und Mukositis zeigen sich signifikante Vorteile von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Da insbesondere Fatigue und Mukositis im Alltag für den Patienten in seiner subjektiven Wahrnehmung sehr unangenehm sind, handelt es sich auch hier um einen bedeutsamen Vorteil von Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population, sekundäre Analysepopulation)

Studie (OAK)	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	N=609	N=578	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Endpunkt</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>		
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>				
Muskuloskelettaler Schmerz	66 (10,8)	25 (4,3)	1,68 [1,04; 2,70], 0,0320	2,51 [1,60; 3,91] 2,69 [1,67; 4,32] 0,07 [0,04; 0,09]
Myalgie	41 (6,7)	91 (15,7)	0,31 [0,21; 0,46], <0,0001	0,43 [0,30; 0,61] 0,39 [0,26; 0,57] -0,09 [-0,13; -0,05]
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>				
Dysgeusie	18 (3,0)	58 (10,0)	0,19 [0,11; 0,34], <0,0001	0,29 [0,18; 0,49] 0,27 [0,16; 0,47] -0,07 [-0,10; -0,04]
Periphere Neuropathie	25 (4,1)	65 (11,2)	0,22 [0,13; 0,36], <0,0001	0,37 [0,23; 0,57] 0,34 [0,21; 0,54] -0,07 [-0,10; -0,04]
Periphere sensorische Neuropathie	6 (1,0)	43 (7,4)	0,10 [0,04; 0,24], <0,0001	0,13 [0,06; 0,31] 0,12 [0,05; 0,29] -0,06 [-0,09; -0,04]
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse				
<sup>b</sup> Log-Rank-Test				
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko				

Auch bezüglich der Ereignisse Myalgie, Dysgeusie, periphere Neuropathie und periphere sensorische Neuropathie lässt sich ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Atezolizumab gegenüber der Behandlung mit Docetaxel feststellen. Lediglich die Inzidenzen der aufgetretenen muskuloskelettalen Schmerzen waren im Atezolizumab-Arm signifikant höher als im Docetaxel-Arm (10,8% vs. 4,3%).

Die hier aufgeführten häufigsten Ereignisse waren in beiden Behandlungsarmen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle vom CTCAE-Grad 1-2. Diese Endpunkte stellen jedoch für den Patienten in seiner individuellen subjektiven Wahrnehmung beeinträchtigende Ereignisse dar. Somit ist eine deutliche Reduktion der Mehrzahl der aufgetretenen Ereignisse dieser beiden SOC für den Patienten mit einer Besserung des Wohlbefindens während der Behandlung verbunden und unterstreicht auch hier die Bedeutsamkeit und den Vorteil der Behandlung mit Atezolizumab gegenüber der Vergleichstherapie mit Docetaxel.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population)

Studie GO28915 (OAK) Endpunkt	Atezolizumab N=609	Docetaxel N=578	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>				
Alopezie	3 (0,5)	204 (35,3)	0,01 [0,00; 0,03], <0,0001	0,01 [0,00; 0,04] 0,01 [0,00; 0,03] -0,35 [-0,39; -0,31]
Nagelverfärbung	1 (0,2)	30 (5,2)	0,02 [0,00; 0,14], <0,0001	0,03 [0,00; 0,23] 0,03 [0,00; 0,22] -0,05 [-0,07; -0,03]
Pruritus	53 (8,7)	18 (3,1)	1,94 [1,12; 3,37], 0,0163	2,79 [1,66; 4,71] 2,97 [1,72; 5,13] 0,06 [0,03; 0,08]
a Unstratifizierte Analyse b Log-Rank-Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko				

Die Inzidenzen von Alopezie, Nagelverfärbung und Pruritus unter Atezolizumab entsprechen den für Krebsimmuntherapien zu erwartenden. Krebsimmuntherapien sind für die sich schnell teilenden Zellen weniger toxisch als Chemotherapien, was sich auch in dem für den Patienten bedeutsamen Alopezien äußert. Diese traten während der Behandlung mit Atezolizumab ca. 70-mal seltener auf als unter der Therapie mit Docetaxel (0,5% vs. 35,3%). Auch Nagelverfärbungen traten während der Behandlung mit Atezolizumab 26-mal seltener auf als während der Behandlung mit Docetaxel. Lediglich bezüglich der Inzidenz von Pruritus (Juckreiz) zeigte sich eine Unterlegenheit der Behandlung mit Atezolizumab gegenüber der Behandlung mit Docetaxel (8,7% vs. 3,1%).

*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 im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.

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

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

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

Eine detaillierte Übersicht der a priori geplanten und post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Anhand der in diesem Abschnitt dargestellten Analysen ergeben sich Subgruppen mit mehr signifikanten Interaktionstests als zufällig erwartet die einer genauen medizinisch-biologischen Betrachtung bedürfen, um als relevant zu gelten. Subgruppen mit weniger signifikanten Interaktionstests als zufällig erwartet sind lediglich der Vollständigkeit halber dargestellt.

**Subgruppen mit mehr signifikanten Interaktionstests als zufällig erwartet**

Im Folgenden wird zunächst auf solche Subgruppen eingegangen, bei denen sich im Vergleich von erwarteter und tatsächlicher Anzahl an Interaktionen eine überzufällige Häufung zeigte (Geografische Region, Geschlecht, Raucherstatus und TC-Levels).

***Geografische Region***

Bezüglich des Subgruppenmerkmals geografische Region zeigen sich Interaktionen mit der objektiven Ansprechrate, mit der Symptomskala Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) des EORTC QLQ-C30, dem globalen Gesundheitsstatus und den Verträglichkeitsendpunkten Patienten mit unerwünschten Ereignissen, Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 4, Patienten mit peripheren Ödemen und Patienten mit Myalgie.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (8) lag über der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (2,65).

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-56 (objektive Ansprechrate), Tabelle 4-59 (Nausea [Übelkeit] und Vomiting [Erbrechen]), Tabelle 4-65 (globaler Gesundheitsstatus), Tabelle 4-71 (Patienten mit unerwünschten Ereignissen), Tabelle 4-72 (Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Tabelle 4-74 (Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 4), Tabelle 4-79 (Patienten mit peripheren Ödemen) und Tabelle 4-81 (Myalgie).

Ein statistisch signifikant geringerer Anteil an Atezolizumab-Patienten aus Asien erreicht ein objektives Ansprechen im Vergleich zu Docetaxel-Patienten. Für den globalen Gesundheitsstatus zeigt sich für Patienten aus Nordamerika ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Atezolizumab. Für Patienten aus Asien ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Atezolizumab. Für die Patienten der anderen Subgruppen besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Neben intrinsischen Faktoren, wie z. B. Unterschiede im Metabolismus oder in der Ausscheidung von Arzneimitteln, können auch äußere Faktoren (Diät oder Umweltfaktoren) sowie die Kombination aus beidem zu geografischen Unterschieden in der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln führen. Für die beschriebenen Interaktionen zu dem objektiven Ansprechen besteht jedoch aus medizinischer Sicht zum aktuellen Zeitpunkt keine Rationale. Aufgrund der fehlenden Interaktionen mit anderen Wirksamkeitsparametern (z. B. Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben) zeigte sich hierbei kein einheitlicher Trend. Ebenfalls lässt sich der beobachtete Behandlungsunterschied für den globalen Gesundheitsstatus medizinisch nicht erklären und muss als Zufallsbefund gewertet werden.

Es zeigten sich keine weiteren entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte, deshalb werden die Interaktionen der geografischen Region als rein zufällig und die Region nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.



### ***Geschlecht***

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Geschlecht zeigen sich Interaktionen mit der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 und den Verträglichkeitsendpunkten Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 3, Diarrhoe, Neutropenie und verringerte Anzahl an neutrophilen Granulozyten.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (6) lag über der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (2,65).

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-69 (Funktionsskala kognitive Funktion), Tabelle 4-72 (Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Tabelle 4-73 (Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 3), Tabelle 4-76 (Neutropenie), Tabelle 4-77 (Diarrhoe) und Tabelle 4-80 (verringerte Anzahl an neutrophilen Granulozyten).

Die Subgruppenanalysen der Funktionsskala kognitive Funktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 zeigen weder für männliche noch für weibliche Patienten statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Für Männer mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 3 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Atezolizumab. Für die anderen Verträglichkeitsendpunkte ergeben sich jeweils für die Gesamtpopulation statistisch signifikante Behandlungsvorteile zugunsten von Atezolizumab. Auch wenn in der Differenzierung nach Geschlecht Unterschiede in Bezug auf Erkrankungsrate und Überleben beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.2.5.5), besteht für diese Interaktionen mit Verträglichkeitsendpunkten derzeit keine medizinische Rationale. Die statistisch ermittelten Effekte für das Merkmal Geschlecht zeigen aus medizinischer Sicht keinen Anhalt für eine Interaktion.

Das Subgruppenmerkmal Geschlecht wird deshalb nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

### ***Raucherstatus***

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Raucherstatus zeigen sich Interaktionen für das progressionsfreie Überleben, die objektive Ansprechrage, die Symptomskalen Fatigue (Erschöpfung) und Diarrhoe (Durchfall) des EORTC QLQ-C30 und der Symptomskala Bluthusten des EORTC QLQ-LC13.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (5) lag über der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (1,4).

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-55 (progressionsfreie Überleben), Tabelle 4-56 (objektive Ansprechrage), Tabelle 4-58 (Fatigue [Erschöpfung]), Tabelle 4-61 (Diarrhoe [Durchfall]) und Tabelle 4-62 (Bluthusten).

Für die Subgruppen nach Raucherstatus liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor. Ein statistisch signifikant geringerer Anteil an

Atezolizumab-Patienten mit Raucherstatus erreicht kein objektives Ansprechen im Vergleich zu Docetaxel-Patienten. Die Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Fatigue (Erschöpfung) und Diarrhoe (Durchfall) des EORTC QLQ-C30 und der Symptomskala Bluthusten des EORTC QLQ-LC13 zeigen für Patienten mit dem Raucherstatus aktuell oder früher einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Atezolizumab.

Es zeigten sich keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte, deshalb wird der Raucherstatus nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet. Aus klinischer Sicht kann das bessere Ansprechen der Patienten mit aktivem oder früheren Raucherstatus im Vergleich zu Nie-Raucher gegebenenfalls bedingt durch die durch Rauchen ausgelösten höheren Mutationsraten des Tumor erklärt werden [107]. Jedoch zeigte sich hierbei aufgrund der fehlenden Interaktionen mit anderen Wirksamkeitsparametern (z. B. Gesamtüberleben progressionsfreies Überleben) kein einheitliches Bild, so dass sich aus medizinischer Sicht kein Anhaltspunkt für eine Interaktion ergibt. Des Weiteren könnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Bluthusten und Rauchen vermutet werden [108], jedoch zeigt sich aufgrund der fehlenden Interaktion mit anderen durch aktives Rauchen verursachten Symptomen, wie beispielsweise Husten und Brustschmerzen, kein einheitliches Bild, so dass aus medizinischer Sicht auch hierbei nicht von einer Interaktion ausgegangen werden kann. Auch lässt sich medizinisch kein Anhaltspunkt für eine Interaktion im Hinblick auf das Subgruppenmerkmal Raucherstatus und Diarrhoe (Durchfall) ableiten.

### ***TC-Level***

Für das Subgruppenmerkmal TC-Level zeigen sich Interaktionen mit der objektiven Ansprechrate, der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30, der Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13, dem globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (5) lag über der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (1,4).

Die einzelnen Effekte sind in Tabelle 4-56 (objektive Ansprechrate), Tabelle 4-60 (Appetitlosigkeit), Tabelle 4-64 (Alopezie), Tabelle 4-65 (globaler Gesundheitsstatus) und Tabelle 4-68 (emotionale Funktion). Ein statistisch signifikant höherer Anteil an Atezolizumab-Patienten mit TC-Level 3 erreichte ein objektives Ansprechen im Vergleich zu Docetaxel-Patienten. Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 besteht für Patienten mit TC-Level 3 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Atezolizumab. Die Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-C30 zeigt für Patienten mit TC-Level 0, TC-Level 1, TC-Level 2 und TC-Level 3 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Atezolizumab. Für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ergibt sich für Patienten der Subgruppe TC-Level 2 und TC-Level 3 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von

Atezolizumab. Die Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigen in keiner Subgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Basierend auf früheren Studienergebnissen, die eine Assoziation der PD-L1-Expression auf Tumorzellen und Tumor-infiltrierenden Immunzellen und Ansprechraten zeigten [54], ist die Interaktion des TC-Levels mit der objektiven Ansprechrate grundsätzlich möglich. Medizinisch wäre jedoch auch eine Interaktion mit dem IC-Level zu erwarten, so dass sich hier kein einheitlicher Trend zeigt. Des Weiteren zeigte sich auch aufgrund der fehlenden Interaktionen mit anderen auf Bildgebung beruhenden Wirksamkeitsparametern (z. B. progressionsfreies Überleben) in Bezug auf den TC-Level kein einheitliches Muster. Da auch die beschriebenen Interaktionen der Symptom- und Lebensqualitätsskalen für das Merkmal TC-Level derzeit medizinisch nicht erklärbar sind, kann von einem Zufallsbefund ausgegangen werden.

Es zeigten sich keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte.

Aus diesen Gründen wird der TC-Level nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

### **Subgruppen mit weniger signifikanten Interaktionstests als zufällig erwartet**

Im Sinne der vollständigen Darstellung wird im Folgenden kurz auf die übrigen Subgruppen eingegangen, bei denen im Vergleich von erwarteter und tatsächlicher Anzahl an Interaktionen keine Häufung vorlag.

#### ***Alter***

Das Subgruppenmerkmal Alter wies Interaktionen mit der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 und der Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13 auf. Außerdem zeigte sich beim Alter eine Interaktion zum Verträglichkeitsendpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (3) entsprach der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (2,6).

Die einzelnen Effekte sind in Tabelle 4-60 (Appetitlosigkeit), Tabelle 4-64 (Alopezie) und Tabelle 4-75 (Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse) aufgeführt. Es zeigten sich keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte, deshalb wird das Alter nicht als relevanter Effektmodifikator eingestuft. Grundsätzlich sind aus medizinischer Sicht Unterschiede in Bezug auf das Subgruppenmerkmal Alter denkbar. Einflussfaktoren können hierbei altersabhängig eingeschränkte Organ-, Stoffwechsel- und Ausscheidungs-Funktionen sein. Da Chemotherapien gerade für ältere Patienten eine hohe Belastung der Organfunktionen darstellen, wäre ein Effekt gegebenenfalls medizinisch in Bezug auf Symptomatik und Verträglichkeit nachvollziehbar. Die Interaktionen bei den Symptomen Alopezie und Appetitlosigkeit sowie dem Verträglichkeitsendpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind medizinisch erklärbar, jedoch zeigte sich kein einheitlicher Trend aufgrund der fehlenden Interaktionen mit anderen Verträglichkeits- bzw.

Sicherheitsendpunkten. Somit lässt sich auch aus klinischer Sicht, basierend auf den statistischen Ergebnissen, kein systematischer Effekt erkennen.

### ***ECOG-PS***

Für das Subgruppenmerkmal ECOG-PS zeigen sich Interaktionen für das progressionsfreie Überleben und die Verträglichkeitsendpunkte Diarrhoe (Durchfall) und periphere sensorische Neuropathie.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (3) entsprach der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (2,6).

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-55 (progressionsfreie Überleben), Tabelle 4-72 (Diarrhoe) und Tabelle 4-83 (periphere sensorische Neuropathie). Es zeigten sich keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte, deshalb wird der ECOG-PS nicht als nicht relevanter Effektmodifikator eingestuft. Auch aus klinischer Sicht lässt sich basierend auf den statistischen Ergebnissen kein systematischer Effekt erkennen.

### ***Ethnie***

Für das Subgruppenmerkmal Ethnie zeigen sich Interaktionen mit der objektiven Ansprechrate und dem globalen Gesundheitsstatus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (2) entsprach der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (1,4).

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-56 (objektive Ansprechrate) und Tabelle 4-65 (globaler Gesundheitsstatus).

Es zeigten sich keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte, deshalb wird die Ethnie nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

### ***Histologie***

Für das Subgruppenmerkmal Histologie ergaben sich Interaktionen mit der Symptomskala periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 und mit der Funktionsskala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (2) entsprach der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (1,4).

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-63 (periphere Neuropathie) und Tabelle 4-67 (körperliche Funktion).

Es zeigten sich keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte, deshalb wird die Histologie nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet. Auch aus medizinischer Sicht liegen keine Gründe vor, diese Subgruppe als potentiellen Effektmodifikator zu betrachten.

***Hirnmetastasen zu Studienbeginn***

Für das Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigte sich eine Interaktion mit der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (1) lag unter der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (1,4).

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-66 (Rollenfunktion).

In keiner der Subgruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt, deshalb wird das Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

***EGFR-Mutationsstatus***

Bezüglich des Subgruppenmerkmals EGFR-Mutationsstatus ergab sich eine Interaktion für die objektive Ansprechrates.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (1) lag unter der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (1,4).

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-56 (objektive Ansprechrates).

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials der objektiven Ansprechrates wird der EGFR-Mutationsstatus nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

***ALK-Translokationsstatus***

Bezüglich des Subgruppenmerkmals ALK-Translokationsstatus ergab sich eine Interaktion für die Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (1) lag unter der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (1,4).

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-68 (emotionale Funktion).

In keiner der Subgruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt, deshalb wird das Subgruppenmerkmal ALK-Translokationsstatus nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

***IC-Level***

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals IC-Level ergaben sich Interaktionen mit der Dauer des Ansprechens und der Symptomskala periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (2) entsprach der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (1,4).

Die einzelnen Effekte sind in Tabelle 4-60 (Appetitlosigkeit) und Tabelle 4-63 (periphere Neuropathie) aufgeführt.

Es zeigten sich keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte, deshalb wird der IC-Level nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

### ***TC/IC-Kombination***

Für das Subgruppenmerkmal TC/IC-Kombination bestehen Interaktionen mit den Verträglichkeitsendpunkten Patienten mit Fatigue (Erschöpfung) und Patienten mit peripherer Neuropathie.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (2) lag unter der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (2,6).

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-78 (Fatigue) und Tabelle 4-82 (periphere Neuropathie).

Es zeigen sich keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte, deshalb wird die TC/IC-Kombination 4 nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

### ***Therapielinie***

Für das Subgruppenmerkmal Therapielinie ergaben sich keine Effektmodifikationen.

### **Fazit**

Nach aktuellem medizinischen Wissensstand und statistischer Beurteilung können die Ergebnisse der Subgruppenanalyse als zufällig eingestuft werden. Es ergibt sich keine Subgruppe, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit und/oder Veränderung der Lebensqualität aufweist. Insbesondere wurde beim Gesamtüberleben keine Interaktion beobachtet. Subgruppenanalysen zeigten dabei ferner, dass die Wirksamkeit unabhängig des PD-L1-Expressionstatus, Geschlechts, des Alters, des ECOG-PS und der Histologie und anderer Risikofaktoren (Raucherstatus, Hirnmetastasierungen, Anzahl der Vortherapien) besteht.

Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab		Docetaxel		Behandlungseffekt HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>ECOG-PS</b>					
0	137/155	3,9 [2,8; 4,2]	139/160	4,8 [4,2; 6,9]	1,12 [0,88; 1,42], 0,3544
1	243/270	2,6 [1,7; 2,8]	236/265	3,0 [2,8; 3,8]	0,84 [0,69; 1,01], 0,0568
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0435
<b>Raucherstatus</b>					
Niemals	78/84	2,7 [1,6; 3,0]	62/72	4,2 [3,3; 6,5]	1,30 [0,92; 1,82], 0,1313
Aktuell oder früher	302/341	2,8 [2,6; 4,0]	313/353	4,0 [3,1; 4,2]	0,87 [0,74; 1,02], 0,0930
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0381
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse					
<sup>b</sup> Log-Rank-Test					
<sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test					
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall					

Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab		Docetaxel		Behandlungseffekt RR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N		Anzahl Patienten mit Ereignis n/N		
<b>Geografische Region</b>					
Nord- amerika	18/118		16/138		1,32 [0,70; 2,46], 0,3911 1,37 [0,67; 2,83] 0,04 [-0,05; 0,12]
Europa <sup>b</sup>	32/220		16/193		1,75 [0,99; 3,10], 0,0524 1,88 [1,00; 3,55] 0,06 [0,00; 0,12]
Asien	6/75		21/84		0,32 [0,14; 0,75], 0,0088 0,26 [0,10; 0,69] -0,17 [-0,28; -0,06]

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	RR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Australien und Ozeanien	1/7	1/5	0,71 [0,06; 8,90], 0,7938 0,67 [0,03; 14,03] -0,06 [-0,49; 0,38]
Südamerika	1/5	3/5	0,33 [0,05; 2,21], 0,2555 0,17 [<0,01; 2,82] -0,40 [-0,95; 0,15]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>			0,0045
<b>Ethnie</b>			
Weiß	48/302	31/296	1,52 [0,99; 2,31], 0,0528 1,62 [1,00; 2,62] 0,05 [0,00; 0,11]
Asiatisch	7/85	24/95	0,33 [0,15; 0,72], 0,0054 0,27 [0,11; 0,65] -0,17 [-0,28; -0,07]
Andere	3/38	2/34	1,34 [0,24; 7,56], 0,7386 1,37 [0,22; 8,74] 0,02 [-0,10; 0,14]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>			0,0011
<b>Raucherstatus</b>			
Niemals	5/84	13/72	0,33 [0,12; 0,88], 0,0268 0,29 [0,10; 0,85] -0,12 [-0,22; -0,02]
Aktuell oder früher	53/341	44/353	1,25 [0,86; 1,81], 0,2437 1,29 [0,84; 1,99] 0,03 [-0,02; 0,08]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>			0,0081
<b>EGFR-Mutationsstatus</b>			
Positiv	2/42	12/43	0,17 [0,04; 0,72], 0,0158 0,13 [0,03; 0,62] -0,23 [-0,38; -0,08]
Negativ	49/318	35/310	1,36 [0,91; 2,05], 0,1319 1,43 [0,90; 2,28] 0,04 [-0,01; 0,09]
Unbekannt	7/65	10/72	0,78 [0,31; 1,92], 0,5820 0,75 [0,27; 2,10] -0,03 [-0,14; 0,08]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>			0,0029



<b>Subgruppe</b>	<b>Atezolizumab</b>	<b>Docetaxel</b>	<b>Behandlungseffekt</b>
Kategorie	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	RR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>TC-Level</b>			
0	27/294	42/296	0,65 [0,41; 1,02], 0,0613 0,61 [0,37; 1,02] -0,05 [-0,10; 0,00]
1	8/41	4/38	1,85 [0,61; 5,66], 0,2785 2,06 [0,57; 7,50] 0,09 [-0,07; 0,25]
2	7/46	5/48	1,46 [0,50; 4,28], 0,4891 1,54 [0,45; 5,26] 0,05 [-0,09; 0,18]
3	15/40	6/39	2,44 [1,05; 5,63], 0,0371 3,30 [1,12; 9,72] 0,22 [0,03; 0,41]
Fehlend	1/4	0/4	3,00 [0,16; 57,36], 0,4656 3,86 [0,12; 126,73] 0,25 [-0,23; 0,73]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>			0,0154
<sup>a</sup> Wald-Test			
<sup>b</sup> einschließlich der Türkei			
<sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test			
ARD: Absolute Risikodifferenz, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, TC: Tumorzellen			

Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab		Docetaxel		Behandlungseffekt HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>IC-Level</b>					
0	6/21	NE [16,7; NE]	17/23	6,1 [2,9; 9,0]	0,18 [0,07; 0,48], 0,0001
1	12/24	16,0 [9,7; NE]	23/26	6,2 [4,9; 9,2]	0,32 [0,16; 0,65], 0,0010
2	4/7	11,6 [3,2; NE]	5/5	5,8 [4,2; 12,5]	0,47 [0,12; 1,85], 0,2737
3	5/5	7,0 [2,8; 16,3]	2/3	10,1 [6,3; NE]	2,38 [0,44; 12,84], 0,3000
Fehlend	1/1	2,8 [NE; NE]	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE], NE
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0261
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test HR: Hazard Ratio, IC: Immunzellen, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht berechenbar					

Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Fatigue (Erschöpfung) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Raucherstatus</b>				
Niemals	61/82 (74,4)	38/63 (60,3)	1,29 [0,85; 1,96] 0,2366	
Aktuell oder früher	228/339 (67,3)	227/338 (67,2)	0,80 [0,66; 0,98] 0,0265	0,0450
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall				

Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Geografische Region</b>				
Nordamerika	61/117 (52,1)	61/130 (46,9)	0,74 [0,51; 1,07] 0,1090	
Europa <sup>d</sup>	82/217 (37,8)	69/181 (38,1)	0,77 [0,55; 1,07] 0,1167	
Asien	28/75 (37,3)	38/81 (46,9)	0,69 [0,42; 1,13] 0,1403	
Südamerika	2/5 (40,0)	2/5 (40,0)	1,39 [0,19; 10,03] 0,7421	
Australien und Ozeanien	2/7 (28,6)	3/4 (75,0)	0,06 [<0,01; 0,77] 0,0124	0,0297
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test <sup>d</sup> einschließlich der Türkei HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall				

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Alter</b>				
<65 Jahre	114/233 (48,9)	86/210 (41,0)	1,07 [0,80; 1,42] 0,6620	
≥65 Jahre	98/188 (52,1)	96/191 (50,3)	0,64 [0,47; 0,86] 0,0033	0,0361
<b>TC-Level</b>				
0	114/278 (41,0)	152/291 (52,2)	1,03 [0,80; 1,32] 0,8392	
1	17/35 (48,6)	24/41 (58,5)	0,86 [0,45; 1,67] 0,6597	
2	24/48 (50,0)	19/45 (42,2)	0,63 [0,33; 1,20] 0,1604	
3	25/37 (67,6)	15/40 (37,5)	0,32 [0,16; 0,63] 0,0007	
Fehlend	2/3 (66,7)	2/4 (50,0)	0,24 [0,02; 2,67] 0,2072	0,0361
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse				
<sup>b</sup> Log-Rank-Test				
<sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test				
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, TC: Tumorzelle				

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Diarrhoe (Durchfall) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Raucherstatus</b>				
Niemals	32/82 (39,0)	21/63 (33,3)	1,02 [0,59; 1,78] 0,9330	
Aktuell oder früher	109/339 (32,2)	129/336 (38,4)	0,53 [0,41; 0,70] <0,0001	0,0402
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse				
<sup>b</sup> Log-Rank-Test				
<sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test				
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall				

Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Bluthusten des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Raucherstatus</b>				
Niemals	14/82 (17,1)	7/63 (11,1)	1,22 [0,49; 3,06] 0,6732	
Aktuell oder früher	46/338 (13,6)	60/338 (17,8)	0,45 [0,30; 0,67] <0,0001	0,0227
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall				

Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Histologie</b>				
Nicht-Platten-epithel	110/309 (35,6)	155/294 (52,7)	0,42 [0,33; 0,54] <0,0001	
Plattenepithel	50/111 (45,0)	45/107 (42,1)	0,82 [0,54; 1,25] 0,3495	0,0174
<b>IC-Level</b>				
0	81/205 (39,5)	105/207 (50,7)	0,54 [0,40; 0,72] <0,0001	
1	67/158 (42,4)	66/133 (49,6)	0,55 [0,39; 0,78] 0,0008	
2	5/35	19/42 (45,2)	0,18 [0,07; 0,52] 0,0004	
3	7/18 (38,9)	9/16 (56,3)	0,62 [0,23; 1,71] 0,3541	
Fehlend	0/4 (0,0)	1/3 (33,3)	<0,01 [0,00; NE] 0,0833	0,0314
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test HR: Hazard Ratio, IC: Immunzelle, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht berechenbar				

Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Alter</b>				
<65 Jahre	29/233 (12,4)	167/210 (79,5)	0,04 [0,03; 0,07] p<0,0001	
≥65 Jahre	37/187 (19,8)	137/191 (71,7)	0,08 [0,05; 0,13] p<0,0001	0,0141
<b>TC-Level</b>				
0	51/290 (17,6)	207/278 (74,5)	0,07 [0,05; 0,10] p<0,0001	
1	4/41 (9,8)	27/35 (77,1)	0,03 [<0,01; 0,10] p<0,0001	
2	9/45 (20,0)	36/48 (75,0)	0,09 [0,04; 0,22] p<0,0001	
3	2/40 (9,5)	32/37 (9,2)	0,01 [<0,01; 0,10] <0,0001	
Fehlend	0/4 (0,0)	2/3 (66,7)	<0,01 [0,00; NE] 0,0389	0,0084
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse				
<sup>b</sup> Log-Rank-Test				
<sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test				
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht berechenbar, TC: Tumorzelle				

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Geografische Region</b>				
Nordamerika	74/117 (63,2)	77/130 (59,2)	0,67 [0,48; 0,95] 0,0223	
Europa <sup>d</sup>	109/217 (50,2)	86/180 (47,8)	0,83 [0,62; 1,11] 0,2038	
Asien	50/75 (66,7)	42/81 (51,9)	1,69 [1,10; 2,57] 0,0146	
Südamerika	3/5 (60,0)	4/5 (80,0)	1,01 [0,20; 5,03] 0,9896	

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
Australien und Ozeanien	5/7 (71,4)	1/4 (25,0)	0,74 [0,07; 8,18] 0,8020	0,0369
<b>Ethnie</b>				
Weiß	167/300 (55,7)	147/280 (52,5)	0,75 [0,59; 0,94] 0,0139	
Asiatisch	54/85 (63,5)	47/90 (52,2)	1,46 [0,98; 2,19] 0,0624	
Andere	20/36 (55,6)	16/30 (53,3)	0,94 [0,48; 1,84] 0,8570	0,0331
<b>TC-Level</b>				
0	179/291 (61,5)	141/277 (50,9)	1,05 [0,84; 1,32] 0,6613	
1	27/41 (65,9)	14/35 (40,0)	1,21 [0,60; 2,45] 0,5893	
2	17/45 (37,8)	28/48 (58,3)	0,51 [0,27; 0,95] 0,0313	
3	16/40 (40,0)	25/37 (67,6)	0,36 [0,18; 0,73] 0,0030	
Fehlend	2/4 (50,0)	2/3 (66,7)	0,24 [0,02; 2,67] 0,2072	0,0048
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test <sup>d</sup> einschließlich der Türkei HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, TC: Tumorzelle				

Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>				
Ja	31/38 (81,6)	20/41 (48,8)	1,71 [0,95; 3,08] 0,0733	
Nein	229/382 (59,9)	216/360 (60,0)	0,82 [0,68; 1,00] 0,0464	0,0164
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall				

Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Histologie</b>				
Nicht-Platten-epithel	162/310 (52,3)	144/294 (49,0)	0,93 [0,74; 1,17] 0,5224	
Plattenepithel	57/111 (51,4)	68/108 (63,0)	0,54 [0,37; 0,78] 0,0011	0,0294
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall				



Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>ALK-Translokationsstatus</b>				
Positiv	1/2 (50,0)	0/0 (0)	NE [NE; NE]	
Negativ	98/220 (44,5)	56/184 (30,4)	1,12 [0,80; 1,56] 0,5243	
Unbekannt	78/199 (39,2)	89/216 (41,2)	0,74 [0,54; 1,01] 0,0602	
<b>TC-Level</b>				
0	127/291 (43,6)	106/277 (38,3)	0,83 [0,64; 1,08] 0,1689	
1	20/41 (48,8)	11/35 (31,4)	1,51 [0,71; 3,22] 0,2847	
2	20/45 (44,4)	11/48 (22,9)	1,88 [0,88; 4,02] 0,1007	
3	9/40 (22,5)	15/37 (40,5)	0,44 [0,19; 1,02] 0,0502	
Fehlend	1/4 (25,0)	2/3 (66,7)	<0,01 [0,00; NE] 0,0177	
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test ALK: Anaplastische Lymphomkinase, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht berechenbar, TC: Tumorzelle				

Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	130/260 (50,0)	99/243 (40,7)	1,25 [0,96; 1,63] 0,1017	
Weiblich	77/161 (47,8)	74/157 (47,1)	0,74 [0,53; 1,03] 0,0723	0,0079
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall				

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], ITT-Population, primäre Analysepopulation)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>EGFR-Mutationsstatus</b>				
Positiv	26/42 (61,9)	19/40 (47,5)	1,53 [0,84; 2,78] 0,1623	
Negativ	162/314 (51,6)	144/291 (49,5)	0,84 [0,67; 1,06] 0,1505	
Unbekannt	28/64 (43,8)	38/69 (55,1)	0,48 [0,28; 0,81] 0,0050	0,0176
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall				

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Geografische Region</b>				
Nordamerika	155/159	168/171	0,52 [0,41; 0,66], <0,0001	
Europa <sup>d</sup>	291/314	262/280	0,48 [0,40; 0,58], <0,0001	
Asien	105/111	106/106	0,83 [0,63; 1,09], 0,1823	
Australien und Ozeanien	9/11	6/6	0,47 [0,15; 1,48], 0,1818	
Südamerika	14/14	15/15	1,15 [0,54; 2,42], 0,7179	0,0049
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse				
<sup>b</sup> Log-Rank-Test				
<sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test				
<sup>d</sup> einschließlich der Türkei				
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall				

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	140/377	211/360	0,34 [0,27; 0,42], <0,0001	
Weiblich	103/232	111/218	0,56 [0,42; 0,74], <0,0001	0,0180
<b>Geografische Region</b>				
Nordamerika	82/159	89/171	0,60 [0,43; 0,82], 0,0014	
Europa <sup>d</sup>	120/314	141/280	0,41 [0,32; 0,54], <0,0001	

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
Asien	33/111	82/106	0,23 [0,15; 0,36], <0,0001	
Australien und Ozeanien	4/11	4/6	0,39 [0,09; 1,76], 0,2045	
Südamerika	4/14	6/15	0,71 [0,20; 2,56], 0,5984	0,0061
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test <sup>d</sup> einschließlich der Türkei HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall				

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	112/377	132/360	0,51 [0,39; 0,66], <0,0001	
Weiblich	90/232	61/218	1,06 [0,76; 1,48], 0,7178	0,0010
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall				

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Geografische Region</b>				
Nordamerika	11/159	27/171	0,29 [0,14; 0,60], 0,0005	
Europa <sup>d</sup>	16/314	32/280	0,37 [0,20; 0,68], 0,0008	
Asien	3/111	49/106	0,04 [0,01; 0,13], <0,0001	
Australien und Ozeanien	0/11	3/6	0,00 [0,00; NE], 0,0097	
Südamerika	1/14	4/15	0,29 [0,03;2,57], 0,2340	0,0019
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test <sup>d</sup> einschließlich der Türkei HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht berechenbar				

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Alter</b>				
<65 Jahre	108/334	78/312	1,00 [0,74; 1,35], 0,9901	
≥65 Jahre	87/275	102/266	0,55 [0,41; 0,75], 0,0001	0,0067
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall				

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	3/377	56/360	0,03 [0,01; 0,12], <0,0001	
Weiblich	8/232	34/218	0,19 [0,09; 0,40], <0,0001	0,0243
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall				

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	51/377	91/360	0,31 [0,21; 0,45], <0,0001	
Weiblich	47/232	50/218	0,62 [0,41; 0,93], 0,0212	0,0210
<b>ECOG-PS</b>				
0	31/219	64/219	0,28 [0,18; 0,45], <0,0001	
1	67/390	77/359	0,53 [0,38; 0,76], 0,0004	0,0235
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall				

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>TC/IC-Kombination</b>				
TC1/2/3 oder IC1/2/3	91/345	137/319	0,39 [0,30, 0,52], <0,0001	
TC0 und IC0	70/258	70/256	0,78 [0,56; 1,10], 0,1518	
Fehlend	2/6	0/3	50049141,00 [0,00;NE], 0,2945	0,0028
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test HR: Hazard Ratio, IC: Immunzellen, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht berechenbar, TC: Tumorzellen				

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit peripheren Ödemen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Geografische Region</b>				
Nordamerika	22/159	25/171	0,53 [0,29; 0,97], 0,0373	
Europa <sup>d</sup>	28/314	27/280	0,63 [0,36; 1,09], 0,0973	
Asien	4/111	26/106	0,12 [0,04; 0,34], <0,0001	
Australien und Ozeanien	2/11	1/6	0,97 [0,09; 10,84], 0,9782	
Südamerika	0/14	3/15	0,00 [0,00; NE], 0,1182	0,0105
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test <sup>d</sup> einschließlich der Türkei HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht berechenbar				

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit verringerte Anzahl an neutrophilen Granulozyten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	0/377	37/360	0,00 [0,00; NE], <0,0001	
Weiblich	2/232	17/218	0,06 [0,01; 0,30], <0,0001	0,0300
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht berechenbar				

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit Myalgie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>Geografische Region</b>				
Nordamerika	19/159	17/171	0,83 [0,42; 1,65], 0,6028	
Europa <sup>d</sup>	12/314	33/280	0,24 [0,12; 0,48], <0,0001	
Asien	7/111	38/106	0,14 [0,06; 0,31], <0,0001	
Australien und Ozeanien	0/11	1/6	0,00 [0,00; NE], 0,1757	
Südamerika	3/14	2/15	1,15 [0,16; 8,28], 0,8924	0,0006
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test <sup>d</sup> einschließlich der Türkei HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht berechenbar				



Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit peripherer Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>TC/IC-Kombination</b>				
TC1/2/3 oder IC1/2/3	11/345	43/319	0,13 [0,06; 0,26], <0,0001	
TC0 und IC0	14/258	22/256	0,43 [0,21; 0,87], 0,0153	
Fehlend	0/6	0/3	NE [NE; NE]	0,0113
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test HR: Hazard Ratio, IC: Immunzelle, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht berechenbar, TC: Tumorzelle				

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für Endpunkt Patienten mit Periphere sensorische Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28915 [OAK], Safety-Population

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel	Behandlungseffekt	
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktionstest <sup>c</sup>
<b>ECOG-PS</b>				
0	0/219	23/219	0,00 [0,00; NE], <0,0001	
1	6/390	20/359	0,19 [0,08; 0,49], 0,0001	0,0048
<sup>a</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio-Test HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht berechenbar				

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Die Studienpopulation der multinationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Studie GO28915 (OAK) umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach Versagen einer vorherigen platinbasierten Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen sollten vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu den beiden Behandlungen Atezolizumab (n=425) und Docetaxel (n=425) randomisiert. Das Verzerrungspotential der Studie wurde als niedrig eingestuft. Aufgrund des in der primären Analyse der Studie GO28915 (OAK) festgestellten Vorteils des Gesamtüberlebens im Atezolizumab-Arm, ist es den Patienten im Docetaxel-Arm ab Amendment 6 des Studienprotokolls (7. Dezember 2016) erlaubt in den Atezolizumab-Arm zu wechseln.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für die **primäre Analysepopulation** (Hauptanalyse) zeigte sich ein statistisch signifikanter **Überlebensvorteil** zugunsten von Atezolizumab (Hazard Ratio [HR] 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 0,73 [0,62; 0,87], p=0,0003). Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab-Arm 13,8 Monate und im Docetaxel-Arm 9,6 Monate. Dies entspricht einer 4,2-monatigen Verlängerung des Überlebens unter einer Atezolizumab-Therapie. Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel konnte auch unabhängig von der vorliegenden Histologie gezeigt werden. In den klinisch relevanten Subgruppen mit nicht-plattenepithelialer Histologie sowie plattenepithelialer Histologie betrug das HR [95%-KI]: 0,73 [0,60; 0,89], p=0,0015 bzw. 0,73 [0,54; 0,98], p=0,0383. Des Weiteren zeigte sich ein Überlebensvorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel unabhängig von der PD-L1-Expression. Sowohl für die Subgruppe mit positivem PD-L1-Expressionsstatus als auch für die Subgruppe mit nicht/gering nachweisbarer PD-L1-Expression besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel (TC1/2/3 oder IC1/2/3: HR [95%-KI]: 0,74 [0,58; 0,93], p=0,0102; TC0 und IC0: HR [95%-KI]: 0,75 [0,59; 0,96], p=0,0215).

In den durchgeführten Subgruppenanalysen, einschließlich der PD-L1-Expressions-Subgruppen, wurden keine relevanten Interaktionen gefunden.

Für die **Follow-up primäre Analysepopulation** (Sensitivitätsanalyse, Ergebnis der zuerst eingeschlossenen 850 Patienten zum zweiten Datenschnitt) bestätigte sich ein statistisch signifikanter **Überlebensvorteil** zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,75 [0,64; 0,89], p=0,0006). Das HR der primären Analysepopulation verändert sich nur geringfügig zwischen den beiden Datenschnitten. Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab-Arm 13,8 Monate und im Docetaxel-Arm 9,6 Monate. Dies entspricht einer 4,2-monatigen Verlängerung des Überlebens unter einer Atezolizumab-Therapie gegenüber einer Docetaxel-Therapie.

Für die **sekundäre Analysepopulation** (Sensitivitätsanalyse) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter **Überlebensvorteil** zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,80 [0,70; 0,92],  $p=0,0012$ ). Die leichte Veränderung des HR ist vermutlich dadurch zu erklären, dass die 375 zusätzlich zur primären Analysepopulation (850 Patienten) rekrutierten Patienten, die Teil der sekundären Analysepopulation sind (insgesamt 1.225 Patienten), im Docetaxel-Arm als Folgetherapie häufiger eine Immuntherapie erhielten. Dies ist wahrscheinlich durch die zunehmende Verfügbarkeit anderer Immuntherapien und deren Aufnahme in internationale Leitlinien bedingt. Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab-Arm 13,3 Monate und im Docetaxel-Arm 9,8 Monate. Dies entspricht einer 3,5-monatigen Verlängerung des Überlebens unter einer Atezolizumab-Therapie gegenüber einer Docetaxel-Therapie.

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung der Überlebensdauer durch Atezolizumab, die bereits in der Hauptanalyse gezeigt wurde, und unterstreichen den hohen therapeutischen Wert von Atezolizumab bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Für die **primäre Analysepopulation** (Hauptanalyse) zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des **progressionsfreien Überlebens** (HR [95%-KI]: 0,95 [0,82; 1,10],  $p=0,4928$ ). Für das mediane progressionsfreie Überleben ergab sich im Atezolizumab-Arm eine Dauer von 2,8 Monaten und im Docetaxel-Arm eine Dauer von 4,0 Monaten.

Ebenso zeigte sich für die **sekundäre Analysepopulation** (Sensitivitätsanalyse) kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für das **progressionsfreie Überleben** (HR [95%-KI]: 0,96 [0,85; 1,08],  $p=0,4981$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben im Atezolizumab-Arm lag bei 2,7 Monaten und im Docetaxel-Arm bei 3,8 Monaten.

### *Objektive Ansprechrates*

Bezüglich des Anteils der Patienten der **primären Analysepopulation** (Hauptanalyse) mit einem **objektiven Ansprechen** (vollständiges oder partielles Tumoransprechen) konnte zum primären Analysezeitpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Atezolizumab-Arm (58 [13,6%] Patienten) und dem Docetaxel-Arm (57 [13,4%] Patienten) festgestellt werden. Das RR [95%-KI] beträgt 1,02 [0,72; 1,43] mit  $p=0,9201$ .

Ebenso konnte für das **objektive Ansprechen** in der **sekundären Analysepopulation** (Sensitivitätsanalyse) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Atezolizumab-Arm (84 [13,7%] Patienten) und dem Docetaxel-Arm (72 [11,8%] Patienten) festgestellt werden. Das RR [95%-KI] beträgt 1,16 [0,87; 1,56] mit  $p=0,3096$ .

### ***Dauer des Ansprechens***

Die Zeit bis zum Ereignis lag im Atezolizumab-Arm der **primären Analysepopulation** (Hauptanalyse) im Median bei 16,3 Monaten und damit um 10,1 Monate länger als im Docetaxel-Arm mit einem Median von 6,2 Monaten. Der Unterschied hinsichtlich der **Dauer des Ansprechens** zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,31 [0,18; 0,55],  $p < 0,0001$ ). Von den 58 Patienten im Atezolizumab-Arm, die ein objektives Tumoransprechen zeigten, trat bei 28 Patienten (48,3%) ein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) auf. Im Docetaxel-Arm trat bei den insgesamt 57 Patienten mit objektivem Tumoransprechen bei 47 Patienten (82,5%) ein Ereignis auf.

Die **Dauer des Ansprechens** verlängerte sich im Atezolizumab-Arm der **sekundären Analysepopulation** (Sensitivitätsanalyse) im Median auf 23,9 Monate und lag damit um 17,6 Monate länger als im Docetaxel-Arm mit einem Median von 6,3 Monaten. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,32 [0,21; 0,50],  $p < 0,0001$ ). Von den 84 Patienten im Atezolizumab-Arm, die ein objektives Tumoransprechen zeigten, trat bei 42 Patienten (50,0%) ein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) auf. Im Docetaxel-Arm trat bei 61 Patienten von 72 Patienten (84,7%) ein Ereignis auf.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse bestätigt den bereits zur Hauptanalyse vorliegenden erheblichen Vorteil von Atezolizumab hinsichtlich der Dauer des Ansprechens.

### ***Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30***

Die Analyse der **primären Analysepopulation** (Hauptanalyse) bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des **EORTC QLQ-C30** (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigt bei Betrachtung des HR für die folgenden Symptome einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Atezolizumab: **Nausea (Übelkeit)** und **Vomiting (Erbrechen)** (HR [95%-KI]: 0,73 [0,59; 0,91],  $p = 0,0052$ ) und **Diarrhoe (Durchfall)** (HR [95%-KI]: 0,62 [0,48; 0,79],  $p = 0,0001$ ). Für alle anderen Items der Symptomskalen (Fatigue [Erschöpfung], Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Verstopfung) zeigen sich hinsichtlich der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten von Atezolizumab der primären Analysepopulation wurden für die entsprechenden Symptome durch die Ergebnisse der **sekundären Analysepopulation** (Sensitivitätsanalyse) bestätigt: **Nausea (Übelkeit)** und **Vomiting (Erbrechen)** (HR [95%-KI]: 0,83 [0,69; 0,99904],  $p = 0,0485$ ) und **Diarrhoe (Durchfall)** (HR [95%-KI]: 0,59 [0,48; 0,72],  $p < 0,0001$ ). Zusätzlich wurde ein signifikanter Unterschied für das Symptom **Appetitverlust** gezeigt (HR [95%-KI]: 0,81 [0,68; 0,96],  $p = 0,0175$ ). Für die weiteren Items der Symptomskalen (Fatigue [Erschöpfung], Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, und Verstopfung) wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt.

Insgesamt unterstreichen alle Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen die für die Hauptanalyse beschriebenen Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

### *Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13*

Die Ergebnisse der **primären Analysepopulation** (Hauptanalyse) bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des **EORTC QLQ-LC13** (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigen bei Betrachtung des HR für die folgenden Symptome einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Atezolizumab: **Bluthusten** (HR [95%-KI]: 0,54 [0,37; 0,78],  $p=0,0010$ ), **Schmerzen (Brust)** (HR [95%-KI]: 0,72 [0,55; 0,93],  $p=0,0111$ ), **Mundschmerzen** (HR [95%-KI]: 0,46 [0,36; 0,58],  $p<0,0001$ ), **Schluckbeschwerden** (HR [95%-KI]: 0,63 [0,48; 0,81],  $p=0,0004$ ), **periphere Neuropathie** (HR [95%-KI]: 0,49 [0,39; 0,61],  $p<0,0001$ ) und **Alopezie** (HR [95%-KI]: 0,05 [0,04; 0,07],  $p<0,0001$ ). Für alle anderen Items der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 (Dyspnoe, Husten, Schmerzen [Arm/Schulter] und Schmerzen [andere]) zeigen sich hinsichtlich der Analyse der Verschlechterung bei Betrachtung des HR keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Die Ergebnisse der **sekundären Analysepopulation** (Sensitivitätsanalyse) bestätigten die statistisch signifikanten Ergebnisse für die primäre Analysepopulation zugunsten von Atezolizumab: **Bluthusten** (HR [95%-KI]: 0,64 [0,48; 0,87],  $p=0,0035$ ), **Schmerzen (Brust)** (HR [95%-KI]: 0,72 [0,59; 0,89],  $p=0,0021$ ), **Mundschmerzen** (HR [95%-KI]: 0,45 [0,37; 0,56],  $p<0,0001$ ), **Schluckbeschwerden** (HR [95%-KI]: 0,69 [0,56; 0,86],  $p=0,0009$ ), **periphere Neuropathie** (HR [95%-KI]: 0,57 [0,47; 0,68],  $p<0,0001$ ) und **Alopezie** (HR [95%-KI]: 0,06 [0,05; 0,08],  $p<0,0001$ ). Für alle anderen Items der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 (Dyspnoe, Husten, Schmerzen [Arm/Schulter] und Schmerzen [andere]) zeigen sich auch in der Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der Verschlechterung bei Betrachtung des HR keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Insgesamt unterstreichen alle Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen die für die Hauptanalyse beschriebenen Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

In den durchgeführten Subgruppenanalysen zur Morbidität wurden keine relevanten Interaktionen gefunden.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Rücklaufquoten des Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Zyklus 24 lag die Rücklaufquote jeweils  $\geq 70\%$  in beiden Behandlungsgruppen.

Die Analyse der **primären Analysepopulation** (Hauptanalyse) bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskalen des **EORTC QLQ-C30** (entsprechend einer Abnahme

der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigt bei Betrachtung des HR für die **körperliche Funktion** einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,82 [0,67; 0,99971]; 0,0494).

Dieser Unterschied zeigt sich in der Auswertung der **sekundären Analysepopulation** (Sensitivitätsanalyse) gleichgerichtet in Form eines numerischen Behandlungsvorteils bezüglich der **körperlichen Funktion** zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,86 [0,73; 1,02],  $p=0,0796$ ). Für den globalen Gesundheitsstatus und alle anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) zeigen sich hinsichtlich der Analyse der Verschlechterung bei Betrachtung des HR keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Die Sensitivitätsanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bestätigen insgesamt den Behandlungsvorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel.

In den durchgeführten Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine relevanten Interaktionen gefunden.

### **Verträglichkeit**

Die Verträglichkeit wurde in der Studie GO28915 (OAK) auf Basis der Safety-Population zum sekundären Analysezeitpunkt ausgewertet.

Bis zum sekundären Analysezeitpunkt traten bei 574 Patienten (94,3%) im Atezolizumab- und bei 557 Patienten (96,4%) im Docetaxel-Arm **unerwünschte Ereignisse** auf. Das HR [95%-KI] liegt bei 0,56 [0,50; 0,64] mit  $p<0,0001$ , was einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab zeigt.

Bei 243 Patienten (39,9%) im Atezolizumab- und bei 322 Patienten (55,7%) im Docetaxel-Arm traten **unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$**  auf. Das HR [95%-KI] liegt bei 0,41 [0,34; 0,49] mit  $p<0,0001$ , was einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab zeigt.

Bei 202 Patienten (33,2%) wurden im Atezolizumab-Arm und bei 193 Patienten (33,4%) im Docetaxel-Arm **unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3** beobachtet. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad 3 zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,68 [0,55; 0,83],  $p=0,0002$ ).

**Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 4** traten bei 31 Patienten (5,1%) im Atezolizumab-Arm und bei 115 Patienten (19,9%) im Docetaxel-Arm auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,18 [0,12; 0,26],  $p<0,0001$ ).

Bei zehn Patienten (1,6%) im Atezolizumab-Arm und bei 14 Patienten (2,4%) im Docetaxel-Arm wurden **unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 5** beobachtet. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom

CTCAE-Grad 5 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,49 [0,21; 1,14], p=0,0925).

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** traten bei 195 der Atezolizumab-Patienten (32,0%) und bei 180 der Docetaxel-Patienten (31,1%) auf. In der Ereigniszeitanalyse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,75 [0,61; 0,92], p=0,0066).

**Behandlungsabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse** traten bei 48 der Atezolizumab-Patienten (7,9%) und bei 106 der Docetaxel-Patienten (18,3%) auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,24 [0,16; 0,34], p<0,0001).

### ***Unerwünschte Ereignisse mit Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsarmen***

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

**Anämie (Blutarmut)** trat unter Atezolizumab bei 73 Patienten (12,0%) und unter Docetaxel bei 136 Patienten (23,5%) auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,36 [0,27; 0,48], p<0,0001).

**Febrile Neutropenie** trat unter Atezolizumab bei einem Patienten (0,2%) und unter Docetaxel bei 62 Patienten (10,7%) auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,01 [0,00; 0,08], p<0,0001).

**Neutropenie** trat unter Atezolizumab bei elf Patienten (1,8%) und unter Docetaxel bei 90 Patienten (15,6%) auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,09 [0,05; 0,17], p<0,0001).

#### *Untersuchungen*

Eine **verringerte Anzahl an neutrophilen Granulozyten** trat unter Atezolizumab bei zwei Patienten (0,3%) und unter Docetaxel bei 54 Patienten (9,3%) auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,02 [0,00; 0,08], p<0,0001).

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

**Diarrhoe (Durchfall)** trat unter Atezolizumab bei 98 Patienten (16,1%) und unter Docetaxel bei 141 Patienten (24,4%) auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,42 [0,32; 0,55], p<0,0001).

**Stomatitis (Entzündung der Mundschleimhaut)** trat unter Atezolizumab bei 20 Patienten (3,3%) und unter Docetaxel bei 63 Patienten (10,9%) auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,23 [0,14; 0,38], p<0,0001).

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

**Fatigue (Erschöpfung)** trat unter Atezolizumab bei 163 Patienten (26,8%) und unter Docetaxel bei 207 Patienten (35,8%) auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,53 [0,43; 0,66],  $p < 0,0001$ ).

**Pyrexie (Fieber)** trat unter Atezolizumab bei 111 Patienten (18,2%) und unter Docetaxel bei 76 Patienten (13,1%) auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 1,14 [0,84; 1,54],  $p = 0,3891$ ).

**Periphere Ödeme** traten unter Atezolizumab bei 56 Patienten (9,2%) und unter Docetaxel bei 82 Patienten (14,2%) auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,41 [0,29; 0,59],  $p < 0,0001$ ).

**Mukositis** trat unter Atezolizumab bei neun Patienten (1,5%) und unter Docetaxel bei 41 Patienten (7,1%) auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,16 [0,08; 0,34],  $p < 0,0001$ ).

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*

**Muskuloskelettaler Schmerz** trat unter Atezolizumab bei 66 Patienten (10,8%) und unter Docetaxel bei 25 Patienten (4,3%) auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 1,68 [1,04; 2,70],  $p = 0,0320$ ).

**Myalgie (Muskelschmerz)** trat unter Atezolizumab bei 41 Patienten (6,7%) und unter Docetaxel bei 91 Patienten (15,7%) auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,31 [0,21; 0,46],  $p < 0,0001$ ).

*Erkrankungen des Nervensystems*

**Dysgeusie (Geschmacksstörung)** trat unter Atezolizumab bei 18 Patienten (3,0%) und unter Docetaxel bei 58 Patienten (10,0%) auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,19 [0,11; 0,34],  $p < 0,0001$ ).

**Periphere Neuropathie** trat unter Atezolizumab bei 25 Patienten (4,1%) und unter Docetaxel bei 65 Patienten (11,2%) auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,22 [0,13; 0,36],  $p < 0,0001$ ).

**Periphere sensorische Neuropathie** trat unter Atezolizumab bei sechs Patienten (1,0%) und unter Docetaxel bei 43 Patienten (7,4%) auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,10 [0,04; 0,24],  $p < 0,0001$ ).

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*

**Alopezie (Haarausfall)** wurde unter Atezolizumab bei drei Patienten (0,5%) und unter Docetaxel bei 204 Patienten (35,3%) beobachtet. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,01 [0,00; 0,03],  $p < 0,0001$ ).



**Nagelverfärbung** trat unter Atezolizumab bei einem Patienten (0,2%) und unter Docetaxel bei 30 Patienten (5,2%) auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,02 [0,00; 0,14],  $p < 0,0001$ ).

**Pruritus (Juckreiz)** trat unter Atezolizumab bei 53 Patienten (8,7%) und unter Docetaxel bei 18 Patienten (3,1%) auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 1,94 [1,12; 3,37],  $p = 0,0163$ ).

Für die Dimension Verträglichkeit kann insgesamt festgestellt werden, dass die in dieser Studie unter der Behandlung mit Atezolizumab aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dem bekannten Verträglichkeitsprofil des Wirkstoffs entsprechen und keine neuen, bislang nicht bekannten Nebenwirkungen aufgetreten sind [55, 88]. Die typischen immunvermittelten Nebenwirkungen wurden sehr selten beobachtet und aufgrund der geringen Fallzahlen beim statistischen Vergleich nicht berücksichtigt.

In den durchgeführten Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit wurden keine relevanten Interaktionen gefunden.

In der folgenden Tabelle werden die statistisch signifikanten Ergebnisse der Studie GO28915 (OAK) zusammengefasst:

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus der RCT GO28915 (OAK) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (für die Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitte)

	<b>Atezolizumab</b> n/N (%)	<b>Docetaxel</b> n/N (%)	<b>Atezolizumab vs. Docetaxel</b> Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
<b>Mortalität</b>			
			Stratifizierte Analyse <sup>a</sup> :
Gesamtüberleben	271/425 (63,8) Median: 13,8 [11,8; 15,7]	298/425 (70,1) Median: 9,6 [8,6; 11,2]	HR: 0,73 [0,62; 0,87] $p = 0,0003$
<b>Morbidität</b>			
<b>Tumoransprechen</b>			
			Stratifizierte Analyse <sup>a</sup> :
Dauer des Ansprechens	Median: 16,3 [10,0; NE]	Median: 6,2 [4,9; 7,6]	HR: 0,31 [0,18; 0,55] $p < 0,0001$
<b>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung und Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung</b>			
			Stratifizierte Analyse <sup>a</sup> :
Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen)	175/421 (41,6)	173/401 (43,1)	HR: 0,73 [0,59; 0,91] $p = 0,0052$
Diarrhoe (Durchfall)	141/421 (33,5)	150/399 (37,6)	HR: 0,62 [0,48; 0,79] $p = 0,0001$

	<b>Atezolizumab</b> n/N (%)	<b>Docetaxel</b> n/N (%)	<b>Atezolizumab vs. Docetaxel</b> <b>Effektschätzer [95%-KI]</b> <b>p-Wert</b>
<b><i>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 – Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung und Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung</i></b>			
Stratifizierte Analyse <sup>a</sup> :			
Bluthusten	60/420 (14,3)	67/401 (16,7)	HR: 0,54 [0,37; 0,78] p=0,0010
Schmerzen (Brust)	131/420 (31,2)	127/401 (31,7)	HR: 0,72 [0,55; 0,93] p=0,0111
Mundschmerzen	118/420 (28,1)	168/401 (41,9)	HR: 0,46 [0,36; 0,58] p<0,0001
Schluckbeschwerden	122/420 (29,0)	127/401 (31,7)	HR: 0,63 [0,48; 0,81] p=0,0004
Periphere Neuropathie	160/420 (38,1)	200/401 (49,9)	HR: 0,49 [0,39; 0,61] p<0,0001
Alopezie	66/420 (15,7)	304/401 (75,8)	HR: 0,05 [0,04; 0,07] p<0,0001
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<b><i>EORTC QLQ-C30 – Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung</i></b>			
Stratifizierte Analyse <sup>a</sup> :			
Körperliche Funktion	219/421 (52,0)	212/402 (52,7)	HR: 0,82 [0,67; 0,99971] p=0,0494
<b>Verträglichkeit</b>			
Unstratifizierte Analyse:			
Patienten mit UE	574/609 (94,3)	557/578 (96,4)	HR: 0,56 [0,50; 0,64] p<0,0001
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad ≥3	243/609 (39,9)	322/578 (55,7)	HR: 0,41 [0,34; 0,49] p<0,0001
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 3	202/609 (33,2)	193/578 (33,4)	HR: 0,68 [0,55; 0,83] p=0,0002
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 4	31/609 (5,1)	115/578 (19,9)	HR: 0,18 [0,12; 0,26] p<0,0001
Patienten mit SUE	195/609 (32,0)	180/578 (31,1)	HR: 0,75 [0,61; 0,92] p=0,0066
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	48/609 (7,9)	106/578 (18,3)	HR: 0,24 [0,16; 0,34] p<0,0001

	<b>Atezolizumab</b> n/N (%)	<b>Docetaxel</b> n/N (%)	<b>Atezolizumab vs. Docetaxel</b> <b>Effektschätzer [95%-KI]</b> <b>p-Wert</b>
<b>UE mit Unterschied <math>\geq 5\%</math> zwischen den Behandlungsgruppen</b>			
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			
			Unstratifizierte Analyse:
Anämie	73/609 (12,0)	136/578 (23,5)	HR: 0,36 [0,27; 0,48] p<0,0001
Febrile Neutropenie	1/609 (0,2)	62/578 (10,7)	HR: 0,01 [0,00; 0,08] p<0,0001
Neutropenie	11/609 (1,8)	90/578 (15,6)	HR: 0,09 [0,05; 0,17] p<0,0001
<i>Untersuchungen</i>			
			Unstratifizierte Analyse:
Verringerte Anzahl an neutrophilen Granulozyten	2/609 (0,3)	54/578 (9,3)	HR: 0,02 [0,00; 0,08] p<0,0001
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>			
			Unstratifizierte Analyse:
Diarrhoe	98/609 (16,1)	141/578 (24,4)	HR: 0,42 [0,32; 0,55] p<0,0001
Stomatitis	20/609 (3,3)	63/578 (10,9)	HR: 0,23 [0,14; 0,38] p<0,0001
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>			
			Unstratifizierte Analyse:
Fatigue	163/609 (26,8)	207/578 (35,8)	HR: 0,53 [0,43; 0,66] p<0,0001
Periphere Ödeme	56/609 (9,2)	82/578 (14,2)	HR: 0,41 [0,29; 0,59] p<0,0001
Mukositis	9/609 (1,5)	41/578 (7,1)	HR: 0,16 [0,08; 0,34] p<0,0001
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>			
			Unstratifizierte Analyse:
Muskuloskelettaler Schmerz	66/609 (10,8)	25/578 (4,3)	HR: 1,68 [1,04; 2,70] p=0,0320
Myalgie	41/609 (6,7)	91/578 (15,7)	HR: 0,31 [0,21; 0,46] p<0,0001
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>			
			Unstratifizierte Analyse:
Dysgeusie	18/609 (3,0)	58/578 (10,0)	HR: 0,19 [0,11; 0,34] p<0,0001

	<b>Atezolizumab</b> n/N (%)	<b>Docetaxel</b> n/N (%)	<b>Atezolizumab vs. Docetaxel</b> <b>Effektschätzer [95%-KI]</b> <b>p-Wert</b>
Periphere Neuropathie	25/609 (4,1)	65/578 (11,2)	HR: 0,22 [0,13; 0,36] p<0,0001
Periphere sensorische Neuropathie	6/609 (1,0)	43/578 (7,4)	HR: 0,10 [0,04; 0,24] p<0,0001
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>			
Unstratifizierte Analyse:			
Alopezie	3/609 (0,5)	204/578 (35,3)	HR: 0,01 [0,00; 0,03] p<0,0001
Nagelverfärbung	1/609 (0,2)	30/578 (5,2)	HR: 0,02 [0,00; 0,14] p<0,0001
Pruritus	53/609 (8,7)	18/578 (3,1)	HR: 1,94 [1,12; 3,37] p=0,0163
<sup>a</sup> Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach IC Levels per IxRS, Histologie per eCRF und Therapielinie per IxRS CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, eCRF: Electronic Case Report Form, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30, EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13, HR: Hazard Ratio, IC: Immunzelle, IxRS: Interactive Web/Voice Response System, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht berechenbar, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis			

Bei folgenden Endpunkten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen:

### **Morbidität**

- Progressionsfreies Überleben
- Objektive Ansprechrate
- EORTC QLQ-C30-Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung für Fatigue (Erschöpfung), Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung
- EORTC QLQ-LC13-Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung für Dyspnoe, Husten, Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere)

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:**

- EORTC QLQ-C30-Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung für Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion

### **Verträglichkeit:**

- Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 5, Patienten mit Pyrexie

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.**

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

Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.2)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.



#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-91: 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 4-92: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

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

#### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

##### **4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht zutreffend.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Im Rahmen einer Nutzenbewertung besteht in der Regel die Anforderung für Aussagen mit der Qualität Beleg, dass zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechenden statistisch signifikanten Effekten vorliegen.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Phase-III-Studie GO28915 (OAK).

Im Folgenden werden die Anforderungen überprüft, die an eine einzelne Studie gestellt werden, um die Ergebnissicherheit „Beleg“ zu erreichen. Die Anforderungen an eine solche Studie basieren auf der „CPMP. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study“ [109]. Gemäß des IQWiG Methodenpapiers Version 5.0 vom 10. Juli 2017 wurde die Anforderung dahingehend geändert, dass mindestens 1.000 Patienten durch mindestens 10 Zentren eingeschlossen werden müssen [8]. Die CPMP-Richtlinie wird aber wegen ihrer komplexeren Anforderungen weiterhin als relevant angesehen und auf ihre Kriterien soll deshalb im Folgenden eingegangen werden. Bei der folgenden Überprüfung der einzelnen Kriterien wird von einer Gleichgewichtung der Kriterien ausgegangen.

#### **Interne Validität** („Es sollte keine Anzeichen für mögliche Verzerrung geben“)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei der Studie GO28915 (OAK) um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte klinische Studie handelt. Die Studie wurde offen (d. h. nicht verblindet) konzipiert, da die Gabe von Docetaxel mit toxischen Nebenwirkungen einhergeht (z. B. Alopezie, Neutropenie bzw. febrile Neutropenie) und vor Verabreichung von Docetaxel verschiedene Prämedikationen (Steroide, Antiemetika und eventuell Wachstumsfaktor-unterstützende Substanzen) erforderlich sind. Jedoch wurde ein Datenzugangs-Kontrollplan implementiert [110], welcher garantierte, dass jegliche Studienentscheidungen ohne Kenntnis der Studiendaten durchgeführt wurde.

Darüber hinaus beinhaltet die Studie GO28915 (OAK) in den Dimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit Endpunkte, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen (endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotential sind niedrig).

#### **Externe Validität** („Die Studienpopulation soll für eine Übertragung auf die zu behandelnde Population geeignet sein“)

Für die Bestimmung der externen Validität existiert kein ähnlich gut ausgearbeitetes Instrumentarium wie für die Bestimmung der internen Validität [111]. Es ist zu prüfen, ob die

Studienpopulation in Bezug auf wesentliche Subgruppen übertragbar ist auf die zu behandelnde Population.

Die Studienpopulation der Studie GO28915 (OAK) ist sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Therapierealität in Deutschland übertragbar. Eine ausführliche Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 in Bezug auf alle für wichtig erachteten Kovariablen dargelegt.

Fazit: Die Prüfung von Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation gibt im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass, an der externen Validität der Studie zu zweifeln.

**Statistische Signifikanz** („Normalerweise ist ein Grad der statistischen Signifikanz deutlich besser als das 5%-Niveau nötig“)

Das zweiseitige Signifikanzniveau von 5% wird für das Gesamtüberleben zum primären Datenschnitt vom 7. Juli 2016 der Studie GO28915 (OAK) deutlich unterschritten ( $p=0,0003$ ).

**Klinische Relevanz** („Der Effekt muss groß genug sein um klinisch relevant zu sein“)

Die relevanten Wirksamkeitseffekte sind für die betrachteten Endpunkte allesamt klinisch relevant (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1 und Abschnitt 4.4.2). Das Gesamtüberleben zeigt für die Studie GO28915 (OAK) eine klare Signifikanz ( $p=0,0003$ ) und ein HR von 0,73 [0,62; 0,87]. Die mediane Überlebenszeit wurde um 44% verlängert. Alle herangezogenen Endpunkte zeigen keine Einschränkung bezüglich Erhebungsmethodik und Patientenrelevanz (Abschnitt 4.2.5.2).

### Datenqualität

Im CSR der Studie GO28915 (OAK) verweist Roche zur Sicherstellung der Datenqualität auf interne Standard Operating Procedures (SOP) sowie auf die strikte Befolgung der ICH GCP Guidelines for Good Clinical Practice.

Die erfolgten Zulassungen seitens FDA und EMA sind eine Bestätigung der hohen Standards, die Roche bei der Datenqualität seiner Studien anwendet.

**Interne Konsistenz** („A. Ähnliche Effekte zeigen sich in verschiedenen vordefinierten Subgruppen, B. Alle relevanten Endpunkte haben ähnliche Ergebnisse“)

Für die wichtigsten Endpunkte Gesamtüberleben (finale Analyse), progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen (Datenschnitt zum Zeitpunkt der primären Analyse) sind die Subgruppenergebnisse homogen, d. h. es gibt keine Belege für eine Effektmodifikation. Die Subgruppenergebnisse wurden in Abschnitt 4.3.1.3.2 diskutiert, keine Subgruppe erwies sich als relevanter Effektmodifikator.

**Effekte der Studienzentren** („Keines der Studienzentren soll die Gesamtergebnisse dominieren, weder hinsichtlich der Anzahl der Patienten noch hinsichtlich der Effektgröße“)

Tragen zu einer Studie viele kleine Zentren bei, dann sollten deren Daten für die Analyse gepoolt werden, um die Varianz nicht übermäßig zu vergrößern (siehe hierzu auch Tabelle 4-5). In der Studie GO28915 (OAK) wurden deshalb alle Zentren zu vordefinierten übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt: Nordamerika, Europa (einschließlich Türkei), Asien, Südamerika, Australien/Ozeanien.

Bei den Interaktionstests ergab sich kein qualitativer oder quantitativ erheblicher Einfluss auf die Effekte (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

**Hypothesen-Plausibilität** („Die getestete Hypothese ist plausibel“)

Die Studie GO28915 (OAK) ist eine aktivkontrollierte Studie mit einer Überlegenheitshypothese zum Standard of Care. Die Umsetzung in einer Überlegenheitsstudie ist gegenüber der Standardbehandlung maximal fordernd. Damit ist auch die statistische Umsetzung der medizinischen Hypothese korrekt und plausibel.

### **Fazit**

Die vorliegende Studie GO28915 (OAK) erfüllt die in der CPMP-Guidance: „Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study“ genannten Kriterien für Einreichungen mit einer pivotalen Studie.

Die Studie GO28915 (OAK) ist darüber hinaus eine große Studie mit 850 randomisierten Patienten in der konfirmatorischen primären Analysepopulation.

Damit liegt eine Situation vor, die hinreichend ist für die Kategorie Beleg 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.*

Bei der Beurteilung des Zusatznutzens der Therapie mit Atezolizumab muss der Kontext der Erkrankung besonders beachtet werden. Lungenkarzinome gehören weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen und sind bei Männern mit einem Anteil von 25% die häufigste krebserkrankungsbedingte Todesursache, bei Frauen mit einem Anteil von 15% die zweithäufigste [100]. Unbehandelt ist die Prognose des NSCLC mit einer mittleren Überlebenszeit von sieben Monaten sehr ungünstig [112] und laut Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) betragen die gemittelten 5-Jahres-Überlebensraten nur 16% für betroffene Männer und 21% für betroffene Frauen [59].

### **Mortalität**

Mortalität kann in klinischen Studien direkt durch den Endpunkt Gesamtüberleben gemessen werden. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens ist in der palliativen Situation bei onkologischen Patienten neben der Reduktion tumorbedingter Symptome, dem Erhalt der Lebensqualität und der Verlängerung der Zeit bis zum Progress, ein wichtiges Therapieziel [4, 57, 58].

Für die primäre Analysepopulation der RCT GO28915 (OAK) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,73 [0,62; 0,87],  $p=0,0003$ ). Das mediane Überleben im Atezolizumab-Arm betrug 13,8 Monate, im Vergleich zu 9,6 Monaten im Docetaxel-Arm. Dies entspricht einer klinisch relevanten und unmittelbar patientenrelevanten Verlängerung des medianen Überlebens von 4,2 Monaten unter einer Atezolizumab-Therapie. Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel konnte auch unabhängig von der vorliegenden Histologie gezeigt werden. In den klinisch relevanten Subgruppen mit nicht-plattenepithelialer Histologie sowie plattenepithelialer Histologie betrug das HR [95%-KI]: 0,73 [0,60; 0,89],  $p=0,0015$  bzw. HR [95%-KI]: 0,73 [0,54; 0,98],  $p=0,0383$ . Eine Besonderheit von Atezolizumab ist zudem, dass der Überlebensvorteil auch unabhängig des PD-L1-Expressionsstatus gezeigt werden konnte. Auch bei Patienten mit nicht/gering nachweisbarer PD-L1-Expression besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Atezolizumab (TC0 und IC0: HR

[95%-KI]: 0,75 [0,59; 0,96],  $p=0,0215$ ). Alle Sensitivitätsanalysen bestätigen den signifikanten Überlebensvorteil von Atezolizumab im Vergleich zur zVT Docetaxel.

Mit Atezolizumab konnte somit zusammenfassend bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach Versagen einer vorherigen platinbasierten Chemotherapie unabhängig von der PD-L1-Expression sowie unabhängig der vorliegenden Histologie eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche und statistisch signifikante Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verlängerung der Überlebensdauer erreicht werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** beansprucht.

## Morbidität

### *Tumoransprechen*

Das Tumoransprechen ist ein patientenrelevanter Endpunkt. In der palliativen Situation ist das Ansprechen für den Patienten direkt fassbar und wirkt sich positiv auf seine Lebensqualität aus [21-24]. Es ist davon auszugehen, dass ein gutes Therapieansprechen und die damit einhergehende Verringerung der Tumormasse, die durch die objektive Ansprechrates abgeleitet werden, zumindest indirekt einen positiven Einfluss auf die Symptomatik haben [17-19]. Das Ansprechen des Tumors auf die Therapie und die Dauer des Ansprechens sind in vielen Indikationen (auch beim Lungenkarzinom) mit einem direkten Nutzen für den Patienten verbunden. Dies kann aufgrund der Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome oder durch das Hinauszögern von Folgetherapien mit zusätzlichen Nebenwirkungen sein. Des Weiteren wird die Stabilisierung des Tumors von den Patienten als positiv empfunden [20].

Die Zeit bis zum Ereignis lag im Atezolizumab-Arm im Median bei 16,3 Monaten und damit um 10,1 Monate länger als im Docetaxel-Arm mit einem Median von 6,2 Monaten. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,31 [0,18; 0,55],  $p<0,0001$ ). Im Hinblick auf die **Dauer des Ansprechens** trat von den 58 Patienten im Atezolizumab-Arm der RCT GO28915 (OAK), die ein objektives Tumoransprechen zeigten, zum primären Analysezeitpunkt bei 28 Patienten (48,3%) ein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) auf. Im Docetaxel-Arm trat bei den insgesamt 57 Patienten mit objektivem Tumoransprechen bei 47 Patienten (82,5%) ein Ereignis auf.

Dieses Ergebnis ist insbesondere deshalb relevant, da es in der dritten bzw. vierten Therapielinie des NSCLC nur wenige wirksame Therapieoptionen gibt. Die lange Dauer des Ansprechens mit Atezolizumab verzögert die Notwendigkeit eines Therapiewechsels auf ein weiteres Behandlungsregime deutlich und ist somit unmittelbar als therapie- und patientenrelevantes Ergebnis einzuschätzen.

In Bezug auf die **Dauer des Ansprechens** liegt ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** vor.

### *Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13*

Unter einer Krebstherapie kann es zur Verschlechterung von Symptomen kommen. Das ist insbesondere in einem palliativen Setting wie dem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC der Fall. Metastasen des NSCLC treten vor allem in der Leber, in Gehirn und Rückenmark, den Nebennieren und in den Knochen auf [38]. Solche Metastasen können ein breites Spektrum an Symptomen verursachen. Dieses umfasst – neben vielen weiteren möglichen Symptomen – Knochenschädigungen, Kopfschmerzen, Somnolenz, Krampfanfälle, Lähmungen und Wesensveränderungen [39, 40]. Symptome wie Schmerzen, Fatigue (Erschöpfung) und Appetitlosigkeit können somit ein Resultat der Metastasen sein. Fatigue (Erschöpfung) und Schlaflosigkeit können auch die allgemeine Beeinträchtigung des Patienten durch die fortgeschrittene Tumorerkrankung oder die psychische Reaktion darauf widerspiegeln [41]. Das Erfassen entsprechender Symptome ist daher ein wichtiges Instrument sowohl zur Einschätzung einer durch die Therapie erreichten Kontrolle der Symptomatik als auch zur Erhebung von Therapie-bedingten Beeinträchtigungen.

### *Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30*

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigt bei Betrachtung des HR für das Item Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,73 [0,59; 0,91],  $p=0,0052$ ).

Für das Item **Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen)** liegt ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen** vor.

Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied besteht bezüglich des Items Diarrhoe (Durchfall). Hier zeigt sich ein deutlicher Vorteil einer Atezolizumab Behandlung gegenüber der Docetaxel-Behandlung (HR [95%-KI]: 0,62 [0,48; 0,79],  $p=0,0001$ ).

Hinsichtlich des Auftretens von **Diarrhoe (Durchfall)** liegt somit ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

### *Symptomatik anhand des EORTC LC13*

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC LC13 (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) bei Betrachtung des HR für die folgenden Items einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Atezolizumab: Bluthusten (HR [95%-KI]: 0,54 [0,37; 0,78],  $p=0,0010$ ), Schmerzen (Brust) (HR [95%-KI]: 0,72 [0,55; 0,93],  $p=0,0111$ ), Mundschmerzen (HR [95%-KI]: 0,46 [0,36; 0,58],  $p<0,0001$ ), Schluckbeschwerden (HR [95%-KI]: 0,63 [0,48; 0,81],  $p=0,0004$ ), periphere Neuropathie (HR [95%-KI]: 0,49 [0,39; 0,61],  $p<0,0001$ ) und Alopezie (HR [95%-KI]: 0,05 [0,04; 0,07],  $p<0,0001$ ).

Für die periphere Neuropathie liegt ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** vor, während für die Items Bluthusten, Mundschmerzen und Alopezie jeweils ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vorliegt. Für das Auftreten von Schmerzen in der Brust und Schluckbeschwerden kann zudem ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In der palliativen Onkologie ist der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel: Direkt von Patienten berichtete Veränderung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sind patientenrelevante therapeutische Effekte. Auch das IQWiG erkennt in seinem Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung“ an [12]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten sollte durch eine Behandlung nicht verschlechtert, sondern im optimalen Fall verbessert werden [27], und in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst und operationalisiert werden [44, 45].

Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Zyklus 24 lag die Rücklaufquote jeweils  $\geq 70\%$  in beiden Behandlungsgruppen.

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (entsprechend einer Abnahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigt bei Betrachtung des HR für die körperliche Funktion einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,82 [0,67; 0,99971],  $p=0,0494$ ).

Für das Item **körperliche Funktion** liegt somit ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen** vor.

### **Verträglichkeit**

Die unter der Behandlung mit Atezolizumab in dieser Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse entsprachen dem bekannten, guten Verträglichkeitsprofil des Wirkstoffs, das durch insgesamt 22.116 behandelte Patienten weltweit erhoben wurde. Es sind keine neuen, bislang nicht bekannten Nebenwirkungen aufgetreten [113].

Für Aussagen über die Verträglichkeit wurde die Safety-Population beim letzten verfügbaren Datenschnitt betrachtet. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt in Gesamtbetrachtung der Verträglichkeit basierend auf der statistischen Analyse, der medizinische Einordnung sowie der Patientenrelevanz.

In der Gesamtschau besitzen die patientenrelevanten und medizinisch bedeutsamen unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führen einen sehr hohen Stellenwert. Insbesondere ein Behandlungsabbruch geht bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer Umstellung auf ein neues Therapiekonzept einher mit der Konsequenz, dass dann in vielen Fällen für den Patienten keine lebensverlängernde Therapieoption mehr zur

Verfügung stehen. Die Kategorisierung als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergibt sich hingegen vor allem aus der Meldepflicht an Gesundheitsbehörden (z. B. Krankenhausaufnahme) oder aus im Protokoll definierten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu melden sind und weniger aufgrund der Schweregrade.

Neben einer Vielzahl von signifikanten Vorteilen bei patientenrelevanten unerwünschten Ereignissen konnten insbesondere bei den klinisch wichtigen Verträglichkeitsendpunkten **Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$**  und **Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses** signifikante Vorteile zugunsten von Atezolizumab verbucht werden.

Für die Verträglichkeit liegt somit ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** vor.

### **Zusammenfassung zum Zusatznutzen**

Die Studie GO28915 (OAK) erfüllt alle CHMP-Kriterien für die Einreichungen einer pivotalen Studie für die Zulassung und keiner der Endpunkte zeigte bei seiner Erhebung eine Einschränkung bezüglich der Erhebungsmethodik und Patientenrelevanz, so dass für alle Endpunkte die Ergebnissicherheit Beleg vorliegt.

Die Therapie mit Atezolizumab erreicht in allen Dimensionen, also Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit statistisch signifikante und patientenrelevante Verbesserungen für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Die Ergebnisse zeigen in der Dimension Mortalität einen Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen im Sinne einer klinisch relevanten Verlängerung der Überlebensdauer, wobei auch in den klinisch relevanten Subgruppen mit nicht-plattenepithelialer Histologie sowie plattenepithelialer Histologie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel vorliegt. Erstmals konnte auch ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Krebsimmuntherapie im Vergleich zu Docetaxel unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus gezeigt werden, auch für Patienten mit nicht/gering nachweisbarer PD-L1-Expression. In der Dimension Morbidität zeigte sich eine erhebliche Verbesserung der Dauer des Ansprechens. Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik bestand ein erheblicher Vorteil gegenüber Docetaxel bezüglich des Symptoms periphere Neuropathie, jeweils ein beträchtlicher Vorteil bezüglich Diarrhoe (Durchfall), Bluthusten, Mundschmerzen und Alopezie und ein geringer Vorteil bezüglich Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen), Schmerzen in der Brust und Schluckbeschwerden. Diese Vorteile gehen einher mit einer im Vergleich zu Docetaxel besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf den patientenberichteten Ergebnissen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 im Hinblick auf das Item körperliche Funktion.

In der Gesamtschau der sehr guten Verträglichkeit von Atezolizumab ergibt sich ein Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen für diese Dimension.

**Insgesamt** ergibt sich für Atezolizumab aufgrund der Verbesserungen im Gesamtüberleben, der Symptomatik und der Lebensqualität bei gleichzeitig deutlich verbesserter Verträglichkeit gegenüber der zVT Docetaxel ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Für Patienten, für die keine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie angezeigt ist, wird **kein Zusatznutzen** abgeleitet, da für einen Vergleich von Atezolizumab mit BSC keine geeigneten Studien identifiziert werden konnten.

Tabelle 4-94: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) aus GO28915 (OAK) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Atezolizumab vs. Docetaxel Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<b>Primäre Analysepopulation</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	HR <sup>a</sup> : 0,73 [0,62; 0,87] p <sup>b</sup> =0,0003	erheblich
<b>Morbidität</b>		
<b>Tumoransprechen</b>		
Dauer des Ansprechens	HR <sup>a</sup> : 0,31 [0,18; 0,55] p <sup>b</sup> <0,0001	erheblich
<b>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung</b>		
Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen)	HR <sup>c</sup> : 0,73 [0,59; 0,91] p <sup>b</sup> =0,0052	gering
Diarrhoe (Durchfall)	HR <sup>c</sup> : 0,62 [0,48; 0,79] p <sup>b</sup> =0,0001	beträchtlich
<b>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 – Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung</b>		
Bluthusten	HR <sup>c</sup> : 0,54 [0,37; 0,78] p <sup>b</sup> =0,0010	beträchtlich
Schmerzen (Brust)	HR <sup>c</sup> : 0,72 [0,55; 0,93] p <sup>b</sup> =0,0111	gering
Mundschmerzen	HR <sup>c</sup> : 0,46 [0,36; 0,58] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich
Schluckbeschwerden	HR <sup>c</sup> : 0,63 [0,48; 0,81] p <sup>b</sup> =0,0004	gering
Periphere Neuropathie	HR <sup>c</sup> : 0,49 [0,39; 0,61] p <sup>b</sup> <0,0001	erheblich
Alopezie	HR <sup>c</sup> : 0,05 [0,04; 0,07] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich

Endpunkt	Atezolizumab vs. Docetaxel Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<i>EORTC QLQ-C30 – Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung</i>		
Körperliche Funktion	HR <sup>c</sup> : 0,82 [0,67; 0,99971] p <sup>b</sup> =0,0494	gering
<b>Sekundäre Analysepopulation</b>		
<b>Verträglichkeit</b>		
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad ≥3	HR <sup>c</sup> : 0,41 [0,34; 0,49] p <sup>b</sup> <0,0001	erheblich
Patienten mit SUE	HR <sup>c</sup> : 0,75 [0,61; 0,92] p <sup>b</sup> =0,0066	gering
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	HR <sup>c</sup> : 0,24 [0,16; 0,34] p <sup>b</sup> <0,0001	erheblich
<b>UE mit Unterschied ≥5% zwischen den Behandlungsgruppen</b>		
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		
Anämie	HR <sup>c</sup> : 0,36 [0,27; 0,48] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich
Febrile Neutropenie	HR <sup>c</sup> : 0,01 [0,00; 0,08] p <sup>b</sup> <0,0001	erheblich
Neutropenie	HR <sup>c</sup> : 0,09 [0,05; 0,17] p <sup>b</sup> <0,0001	erheblich
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
Diarrhoe	HR <sup>c</sup> : 0,42 [0,32; 0,55] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich
Stomatitis	HR <sup>c</sup> : 0,23 [0,14; 0,38] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
Fatigue	HR <sup>c</sup> : 0,53 [0,43; 0,66] p <sup>b</sup> <0,0001	erheblich
Periphere Ödeme	HR <sup>c</sup> : 0,41 [0,29; 0,59] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich
Mukositis	HR <sup>c</sup> : 0,16 [0,08; 0,34] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich
<i>Untersuchungen</i>		
Verringerte Anzahl an neutrophilen Granulozyten	HR <sup>c</sup> : 0,02 [0,00; 0,08] p <sup>b</sup> <0,0001	erheblich
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		
Muskuloskelettaler Schmerz	HR <sup>c</sup> : 1,68 [1,04; 2,70] p <sup>b</sup> =0,0320	geringerer Nutzen
Myalgie	HR <sup>c</sup> : 0,31 [0,21; 0,46] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich

Endpunkt	Atezolizumab vs. Docetaxel Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		
Dysgeusie	HR <sup>c</sup> : 0,19 [0,11; 0,34] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich
Periphere Neuropathie	HR <sup>c</sup> : 0,22 [0,13; 0,36] p <sup>b</sup> <0,0001	erheblich
Periphere sensorische Neuropathie	HR <sup>c</sup> : 0,10 [0,04; 0,24] p <sup>b</sup> <0,0001	erheblich
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		
Alopezie	HR <sup>c</sup> : 0,01 [0,00; 0,03] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich
Nagelverfärbung	HR <sup>c</sup> : 0,02 [0,00; 0,14] p <sup>b</sup> <0,0001	beträchtlich
Pruritus	HR <sup>c</sup> : 1,94 [1,12; 3,37] p <sup>b</sup> =0,0163	geringerer Nutzen
<sup>a</sup> Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach IC Levels per IxRS, Histologie per eCRF und Therapielinie per IxRS <sup>b</sup> Log-Rank-Test <sup>c</sup> Unstratifizierte Analyse CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, eCRF: Electronic Case Report Form, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30, EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13, HR: Hazard Ratio, IC: Immunzelle, IxRS: Interactive Web/Voice Response System, KI: Konfidenzintervall		

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 und den Abschnitten zu den Endpunkten dargelegt, sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 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 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist	erheblich
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) 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 2006<sup>16</sup>) 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)

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studie	Datenquellen
GO28915 (OAK)	Studienbericht (Dezember 2016) [95]
	Studienregistereinträge [91-94]
	Studienpublikation [88-90]
	Zusatzauswertungen [114, 115]

#### 4.7 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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 Limited Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Atezolizumab). Stand: September 2017.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-077. 20. Oktober 2016.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie). 2. Februar [online]. URL: <https://www.g->

[ba.de/downloads/40-268-4190/2017-02-02\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-251\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4190/2017-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-251_TrG.pdf)  
[Zugriff: 29.08.2017]. 2017.

4. Griesinger, F., Eberhardt, W., Früh, M., Gautschi, O., Hilbe, W. et al. Onkopedia Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2017.

5. Bundesministerium der Justiz Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist. 2014.

6. Bundesministerium der Justiz Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 18. Juli 2017 (BGBl. I S. 2757) geändert worden ist. 2017.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 7. August [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/> [Zugriff: 23.08.2017]. 2017.

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Allgemeine Methoden – Version 5.0 vom 10. Juli 2017.

9. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association 2006; 94(4): 451-5.

10. European Medicines Agency Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man – EMA/CHMP/205/95/Rev.4. 2012.

11. Food and Drug Administration Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. IQWiG-Berichte – Nr. 80. 21. November [online]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Version\\_1-1\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf) [Zugriff: 23.08.2017]. 2011.

13. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European journal of cancer 2009; 45(2): 228-247.

14. European Medicines Agency Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline – EMA/768937/2012. 2012.

15. Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A., Wanders, J., Kaplan, R. S. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3): 205-16.

16. Johnson, J. R., Williams, G., Pazdur, R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003; 21(7): 1404-11.

17. Saad, E. D., Katz, A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol* 2009; 20(3): 460-4.

18. Sencan, O., Buyukcelik, A., Yalcin, B., Boruban, M. C., Akbulut, H. et al. The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *European journal of cancer care* 2008; 17(1): 26-32.

19. Cella, D., Herbst, R. S., Lynch, T. J., Prager, D., Belani, C. P. et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(13): 2946-54.

20. Dabisch, I., Dethling, J., Dintsios, C. M., Drechsler, M., Kalanovic, D. et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Econ Rev* 2014; 4(1): 2.

21. Modi, S., Panageas, K. S., Duck, E. T., Bach, A., Weinstock, N. et al. Prospective Exploratory Analysis of the Association Between Tumor Response, Quality of Life, and Expenditures Among Patients Receiving Paclitaxel Monotherapy for Refractory Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(17): 3665-73.

22. Shin, D. B., Bang, S. M., Park, S. H., Kang, H. G., Jue, J. I. et al. Correlation of quality of life with tumor response in patients receiving palliative chemotherapy for advanced gastrointestinal tumors. *Medical oncology* 2008; 25(1): 81-7.

23. Victorson, D., Soni, M., Cella, D. Metaanalysis of the Correlation between Radiographic Tumor Response and Patient-Reported Outcomes. *Cancer* 2006; 106(3): 494-504.

24. Wu, Y. L., Fukuoka, M., Mok, T. S., Saijo, N., Thongprasert, S. et al. Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line gefitinib: post hoc analyses from the IPASS study. *Lung cancer* 2013; 81(2): 280-7.
25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel – Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010.
26. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V: Vandetanib. IQWiG Bericht Nr. 134. Vorgangsnummer 2012-03-15-D-030, veröffentlicht am 15. Juni 2012.
27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Band 2 – Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.
28. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V: Axitinib. IQWiG Bericht Nr. 149. Vorgangsnummer 2012-10-01-D-039, veröffentlicht am 2. Januar 2013.
29. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85(5): 365-76.
30. Bjordal, K., de Graeff, A., Fayers, P. M., Hammerlid, E., van Pottelsberghe, C. et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. *European journal of cancer* 2000; 36(14): 1796-807.
31. Fayers, P., Aaronson, N., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D. et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3<sup>rd</sup> Edition). 2001.
32. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B., Pater, J. Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16(1): 139-44.
33. Bergman, B., Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Kaasa, S., Sullivan, M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *European journal of cancer* 1994; 30A(5): 635-42.

34. Efficace, F., Bottomley, A., Smit, E. F., Lianes, P., Legrand, C. et al. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Ann Oncol* 2006; 17: 1698-704.
35. Larsson, M., Ljung, L., Johansson, B. B. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. *Eur J Cancer Care* 2012; 21: 642-9.
36. Cocks, K., King, M. T., Velikova, G., Martyn St-James, M., Fayers, P. M. et al. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29(1): 89-96.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib). IQWiG-Berichte – Nr. 162. 15. April [online]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-13\\_Addendum-zum-Auftrag-A12-15\\_Crizotinib.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-13_Addendum-zum-Auftrag-A12-15_Crizotinib.pdf) [Zugriff: 23.08.2017]. 2013.
38. Spiro, S. G., Gould, M. K., Colice, G. L., American College of Chest, P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 149S-160S.
39. Coleman, R. E. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80(8 Suppl): 1588-94.
40. Lassman, A. B., DeAngelis, L. M. Brain metastases. *Neurologic clinics* 2003; 21(1): 1-23, vii.
41. Stark, D., Kiely, M., Smith, A., Velikova, G., House, A. et al. Anxiety Disorders in Cancer Patients: Their Nature, Associations, and Relation to Quality of Life. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(14): 3137-48.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 151. 13. Februar [online]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13\\_A12-15\\_Crizotinib\\_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf) [Zugriff: 23.08.2017]. 2013.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 206. 13. Februar [online].

URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13\\_A13-41\\_Afatinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) [Zugriff: 23.08.2017]. 2014.

44. European Medicines Agency Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health-Related Quality of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products – EMEA/CHMP/EWP/139391/2004. 2005.

45. Food and Drug Administration Guidance for Industry – Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009.

46. Smith, A. B., Cocks, K., Parry, D., Taylor, M. Reporting of health-related quality of life (HRQOL) data in oncology trials: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (EORTC QLQ-C30) and the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). *Quality of life research* 2014; 23(3): 971-6.

47. Teckle, P., Peacock, S., McTaggart-Cowan, H., van der Hoek, K., Chia, S. et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health and quality of life outcomes* 2011; 9: 106.

48. Braun, D. P., Gupta, D., Staren, E. D. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 353.

49. Maisey, N. R., Norman, A., Watson, M., Allen, M. J., Hill, M. E. et al. Baseline quality of life predicts survival in patients with advanced colorectal cancer. *European journal of cancer* 2002; 38(10): 1351-7.

50. Fang, F. M., Liu, Y. T., Tang, Y., Wang, C. J., Ko, S. F. Quality of life as a survival predictor for patients with advanced head and neck carcinoma treated with radiotherapy. *Cancer* 2004; 100(2): 425-32.

51. Efficace, F., Therasse, P., Piccart, M. J., Coens, C., van Steen, K. et al. Health-related quality of life parameters as prognostic factors in a nonmetastatic breast cancer population: an international multicenter study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004; 22(16): 3381-8.

52. Maintenance Support Services Organization MedDRA Introductory Guide Version 19.0. 2016.

53. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2010.



54. Herbst, R. S., Soria, J. C., Kowanetz, M., Fine, G. D., Hamid, O. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014; 515(7528): 563-7.
55. Fehrenbacher, L., Spira, A., Ballinger, M., Kowanetz, M., Vansteenkiste, J. et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1837-46.
56. Novello, S., Barlesi, F., Califano, R., Cufer, T., Ekman, S. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5): v1-v27.
57. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) Non-Small Cell Lung Cancer. Version 8.2017 – 14. Juli 2017.
58. Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., Branscheid, D., Flentje, M. et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 2010; 64 Suppl 2: e1-164.
59. Robert Koch-Institut Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.
60. European Medicines Agency ICH Topic E 7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics – CPMP/ICH/379/95. 1994.
61. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry – E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Questions and Answers. 2012.
62. Simmons, C. P., Koinis, F., Fallon, M. T., Fearon, K. C., Bowden, J. et al. Prognosis in advanced lung cancer--A prospective study examining key clinicopathological factors. *Lung cancer* 2015; 88(3): 304-9.
63. Paesmans, M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. *Breathe* 2012; 9(2): 112-121.

64. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology* 1982; 5(6): 649-55.
65. European Medicines Agency 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 – CPMP/ICH/289/95. 1998.
66. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Office of the Commissioner. Office of Minority Health. Office of Women’s Health. Center for Drug Evaluation and Research. Center for Biologics Evaluation and Research. Center for Devices and Radiologic Health. Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials – Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. 2016.
67. Simonato, L., Agudo, A., Ahrens, W., Benhamou, E., Benhamou, S. et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001; 91(6): 876-87.
68. Ray, S., Dacosta-Byfield, S., Ganguli, A., Bonthapally, V., Teitelbaum, A. Comparative analysis of survival, treatment, cost and resource use among patients newly diagnosed with brain metastasis by initial primary cancer. *J Neurooncol* 2013; 114(1): 117-25.
69. Maemondo, M., Inoue, A., Kobayashi, K., Sugawara, S., Oizumi, S. et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *The New England journal of medicine* 2010; 362(25): 2380-8.
70. Mitsudomi, T., Morita, S., Yatabe, Y., Negoro, S., Okamoto, I. et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2010; 11(2): 121-8.
71. Mok, T. S., Wu, Y. L., Thongprasert, S., Yang, C. H., Chu, D. T. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England journal of medicine* 2009; 361(10): 947-57.
72. Yang, J. C.-H., Shih, J.-Y., Su, W.-C., Hsia, T.-C., Tsai, C.-M. et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2012; 13(5): 539-548.
73. Wu, Y. L., Zhou, C., Hu, C. P., Feng, J., Lu, S. et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2014; 15(2): 213-22.

74. Jänne, P. A., Yang, J. C., Kim, D. W., Planchard, D., Ohe, Y. et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 372(18): 1689-99.
75. Barlesi, F., Blons, H., Beau-Faller, M., Rouquette, I., Ouafik, L. et al. Biomarkers France: Preliminary results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small lung cancer (NSCLC) patients. Presented at the ASCO Annual Meeting 2013.
76. Penzel, R., Schirmacher, P., Warth, A. A novel EML4-ALK variant: exon 6 of EML4 fused to exon 19 of ALK. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2012; 7(7): 1198-9.
77. Pirker, R., Herth, F. J., Kerr, K. M., Filipits, M., Taron, M. et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2010; 5(10): 1706-13.
78. Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D. R., Steins, M. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 373(17): 1627-39.
79. Sheng, Z., Zhu, X., Sun, Y., Zhang, Y. The efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapy and its comparison with EGFR-TKIs for advanced non-small-cell lung cancer. *Oncotarget* 2017.
80. Sasaki, T., Rodig, S. J., Chirieac, L. R., Janne, P. A. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *European journal of cancer* 2010; 46(10): 1773-80.
81. Soda, M., Choi, Y. L., Enomoto, M., Takada, S., Yamashita, Y. et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448(7153): 561-6.
82. Rikova, K., Guo, A., Zeng, Q., Possemato, A., Yu, J. et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007; 131(6): 1190-203.
83. D'Arcangelo, M., Wynes, M. W., Hirsch, F. R. The role of anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2013; 25(2): 121-9.

84. Dearden, S., Stevens, J., Wu, Y. L., Blowers, D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2371-6.
85. Gridelli, C., Peters, S., Sgambato, A., Casaluce, F., Adjei, A. A. et al. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(2): 300-6.
86. Hallberg, B., Palmer, R. H. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nature reviews. Cancer* 2013; 13(10): 685-700.
87. Perez, C. A., Velez, M., Raez, L. E., Santos, E. S. Overcoming the resistance to crizotinib in patients with non-small cell lung cancer harboring EML4/ALK translocation. *Lung cancer* 2014; 84(2): 110-5.
88. Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D., Park, K., Ciardiello, F. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10066): 255-265.
89. Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D., Park, K., Ciardiello, F. et al. Erratum: Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non - small - cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial, DOI: I 10.1016/s0140-6736(17)30904-2. *The Lancet* 2017; 389: 0140-6736.
90. Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D., Park, K., Ciardiello, F. et al. Erratum: Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non - small - cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial, DOI: I 10.1016/S0140-6736(17)30228-3. *The Lancet* 2017; 389: 0140-6736.
91. ClinicalTrials.gov. NCT02008227 – A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum Containing Chemotherapy [online]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02008227?term=OAK&cond=NSCLC&draw=1&rank=1> [Zugriff: 13.07.2017]. 2017.
92. 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/trial/2013-003331-30/DE> [Zugriff: 13.07.2017]. 0000.

93. WHO-ICTRP. NCT02008227 – A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum Containing Chemotherapy [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02008227> [Zugriff: 13.07.2017]. 2017.
94. PharmNet.Bund. 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.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 13.07.2017]. 0000.
95. Hoffmann-La Roche Ltd Primary Clinical Study Report – Protocol GO28915 – A Phase III, open-label multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer after failure with platinum-containing chemotherapy (OAK). Report No. 1070445 – December 2016.
96. Tumorregister München ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom. Survival. 21. Juni 2017.
97. Zietemann, V., Duell, T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Lung cancer 2010; 68(2): 273-7.
98. iOMEDICO AG Tumorregister Lungenkarzinom TLK. Abschlussauswertung. Stand Mai 2016.
99. Deppermann, K. M. Epidemiologie des Lungenkarzinoms [Epidemiology of lung cancer]. Der Internist 2011; 52(2): 125-9.
100. Robert Koch-Institut Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe 2015.
101. Rolfo, C., Raez, L. E., Bronte, G., Santos, E. S., Papadimitriou, K. et al. BIBF 1120/nintedanib : a new triple angiokinas inhibitor-directed therapy in patients with non-small cell lung cancer. Expert Opin Investig Drugs 2013; 22(8): 1081-8.
102. Herbst, R. S., Baas, P., Kim, D. W., Felip, E., Perez-Gracia, J. L. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016; 387(10027): 1540-50.

103. Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W. E. E. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(2): 123-135.
104. European Medicines Agency Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man – EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. 2012.
105. European Medicines Agency Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man – EMA/CHMP/292464/2014. 2016.
106. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 83, Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. 2004.
107. Rizvi, N. A., Hellmann, M. D., Snyder, A., Kvistborg, P., Makarov, V. et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; 348(6230): 124-8.
108. Corey, R. Chapter 39: Hemoptysis. In: Walker, H. K., Hall, W. D., Hurst, J. W., editors.: *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Butterworths. Boston. 1990.
109. European Medicines Agency Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points To Consider On Application With 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study – CHMP/EWP/2330/99. 2001.
110. F. Hoffmann-La Roche Ltd Data Access Control Plan – Protocol GO28915 – A Phase III, open-label multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer after failure with platinum-containing chemotherapy. December 2015.
111. Windeler, J. Externe Validität. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2008; 102(4): 253-9.
112. Wao, H., Mhaskar, R., Kumar, A., Miladinovic, B., Djulbegovic, B. Survival of patients with non-small cell lung cancer without treatment: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2013; 2: 10.
113. F. Hoffmann-La Roche Ltd Development Safety Update Report: Tecentriq<sup>®</sup>/atezolizumab/RO5541267 – 11 May 2016 to 17 May 2017.
114. Hoffmann-La Roche Ltd Primary Clinical Study Report – Protocol GO28915 – A Phase III, open-label multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of

atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer after failure with platinum-containing chemotherapy (OAK). Report No. 1070445 – Zusatzanalysen. 2017.

115. Hoffmann-La Roche Ltd Primary Clinical Study Report – Protocol GO28915 – A Phase III, open-label multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer after failure with platinum-containing chemotherapy (OAK). Report No. 1070445 – Zusatzanalysen: Sekundäre Analysepopulation. 2017.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	STN	
<b>Datum der Suche</b>	13.07.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [9] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die STN Syntax	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
L1	SEA SPE=ON PLU=ON ATEZOLIZUMAB? OR MPDL3280A OR MPDL 3280A OR RG7446 OR RG 7446 OR RO5541267 OR RO 5541267 OR 1422185-06-5 OR 1380723-44-3 OR TECENTRIQ?	205
L2	SEA SPE=ON PLU=ON CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG/CT	40824
L3	SEA SPE=ON PLU=ON LUNG NEOPLASMS/CT	186804
L4	SEA SPE=ON PLU=ON CARCINOMA, BRONCHOGENIC/CT	9541
L5	SEA SPE=ON PLU=ON ADENOCARCINOMA+NT/CT	328594
L6	SEA SPE=ON PLU=ON CARCINOMA, SQUAMOUS CELL/CT	116331
L7	SEA SPE=ON PLU=ON CARCINOMA, LARGE CELL/CT	2158
L8	SEA SPE=ON PLU=ON (L3 OR L4) AND (L5 OR L6 OR L7)	40680
L9	SEA SPE=ON PLU=ON NON SMALL CELL	57249
L10	SEA SPE=ON PLU=ON LUNG OR PULMON? OR BRONCH?	1218403
L11	SEA SPE=ON PLU=ON L9 AND L10	57188
L12	SEA SPE=ON PLU=ON ?NSCLC OR NSCLC OR ANSCLC OR MNSCLC	31294
L13	SEA SPE=ON PLU=ON (SQUAMOUS CELL OR SCC OR EPIDERMOID) AND L10	28248
L14	SEA SPE=ON PLU=ON (LARGE CELL OR LCC) AND L10	5569
L15	SEA SPE=ON PLU=ON LCLC	83
L16	SEA SPE=ON PLU=ON (ADENOCARCINOMA OR AC) AND L10	48809
L17	SEA SPE=ON PLU=ON L2 OR L8 OR L11 OR L12 OR L13 OR L14 OR L15 OR L16	114539
L18	SEA SPE=ON PLU=ON RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	437331
L19	SEA SPE=ON PLU=ON RANDOMIZED	546078
L20	SEA SPE=ON PLU=ON PLACEBO	200978
L21	SEA SPE=ON PLU=ON L18 OR L19 OR L20	790923
L22	SEA SPE=ON PLU=ON L1 AND L17 AND L21	17

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	STN	
<b>Datum der Suche</b>	13.07.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [9] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die STN Syntax	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
L1	SEA SPE=ON PLU=ON ATEZOLIZUMAB? OR ATEZOLIZUMAB/CT OR MPDL3280A OR MPDL 3280A OR RG7446 OR RG 7446 OR RO5541267 OR RO 5541267 OR 1422185-06-5 OR 1380723-44-3 OR TECENTRIQ?	1120
L2	SEA SPE=ON PLU=ON NON SMALL CELL LUNG CANCER+NT/CT	49415
L3	SEA SPE=ON PLU=ON NON SMALL CELL	95784
L4	SEA SPE=ON PLU=ON LUNG OR PULMON? OR BRONCH?	1846187
L5	SEA SPE=ON PLU=ON L3 AND L4	95666
L6	SEA SPE=ON PLU=ON ?NSCLC OR NSCLC OR ANSCLC OR MNSCLC	54437
L7	SEA SPE=ON PLU=ON (SQUAMOUS CELL OR SCC OR EPIDERMOID) AND L4	41948
L8	SEA SPE=ON PLU=ON (LARGE CELL OR LCC) AND L4	10645
L9	SEA SPE=ON PLU=ON LCLC	100
L10	SEA SPE=ON PLU=ON (ADENOCARCINOMA OR AC) AND L4	69764
L11	SEA SPE=ON PLU=ON L2 OR L5 OR L6 OR L7 OR L8 OR L9 OR L10	173034
L12	SEA SPE=ON PLU=ON RANDOM?/TI,AB	1204553
L13	SEA SPE=ON PLU=ON PLACEBO?	400632
L14	SEA SPE=ON PLU=ON DOUBLE BLIND?/TI,AB	182194
L15	SEA SPE=ON PLU=ON L12 OR L13 OR L14	1448663
L16	SEA SPE=ON PLU=ON L1 AND L11 AND L15	107

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Methodology Register (CMR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (EED))	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane ( <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/</a> )	
<b>Datum der Suche</b>	13.07.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Es wurde kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	ATEZOLIZUMAB or MPDL3280A or "MPDL 3280A" or RG7446 or "RG 7446" or RO5541267 or "RO 5541267" or "1422185 06 5" or "1380723 44 3" or TECENTRIQ	71
#2	[mh "Carcinoma, Non Small Cell Lung"]	2973
#3	[mh ^"lung neoplasms"]	5494
#4	[mh ^"carcinoma, bronchogenic"]	155
#5	[mh adenocarcinoma]	5531
#6	[mh ^"carcinoma, squamous cell"]	2426
#7	[mh "carcinoma, large cell"]	90
#8	(#3 or #4) and (#5 or #6 or #7)	651
#9	"non small cell"	7057
#10	lung or pulmon* or bronch*	81178
#11	#9 and #10	7048
#12	*nscle or nscle or anscle or mnsclc	4604
#13	("squamous cell" or scc or epidermoid) and #10	1339
#14	(large cell or lcc) and #10	2002
#15	lclc	2
#16	(adenocarcinoma or ac) and #10	4958
#17	#2 or #8 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	12796
#18	#1 and #17	34

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

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

<b>Studienregister:</b>	clinicaltrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/home">https://clinicaltrials.gov/ct2/home</a>	
<b>Datum der Suche</b>	13.07.2017	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
1	Tecentriq	153
2	atezolizumab	153
3	RG7446	153
4	RG-7446	153
5	MPDL3280a	153
6	MPDL-3280a	153
7	Ro5541267	32
8	Ro-5541267	32
9	1380723-44-3	0
10	Tecentriq OR atezolizumab OR RG7446 OR RG-7446 OR MPDL3280a OR MPDL-3280a OR Ro5541267 OR Ro-5541267	153*
* Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 10 exportiert. Die anderen Suchschritte dienen nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

<b>Studienregister:</b>	ICTRP	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	13.07.2017	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
1	Tecentriq	13
2	atezolizumab	144
3	RG7446	0
4	RG-7446	0
5	MPDL3280a	67
6	MPDL-3280a	1
7	Ro5541267	15
8	Ro-5541267	0
9	1380723-44-3	2
10	Tecentriq OR atezolizumab OR MPDL3280a OR MPDL-3280a OR Ro5541267 OR 1380723-44-3	165*
* Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 10 exportiert. Die anderen Suchschritte dienen nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

<b>Studienregister:</b>	EU clinical trials register	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>	
<b>Datum der Suche</b>	13.07.2017	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
1	Tecentriq	5
2	atezolizumab	44
3	RG7446	1
4	RG-7446	0
5	MPDL3280a	38
6	MPDL-3280a	0
7	Ro5541267	37
8	Ro-5541267	0
9	1380723-44-3	4
10	Tecentriq OR atezolizumab OR RG7446 OR MPDL3280a OR Ro5541267 OR 1380723-44-3	48*
* Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 10 exportiert. Die anderen Suchschritte dienen nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

<b>Studienregister:</b>	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen		
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>		
<b>Datum der Suche</b>	13.07.2017		
<b>Suchstrategie</b>			
#	Suchbegriffe	Felder	Treffer
1	(FT=?Tecentriq? OR (MEDPROD:MPCODE=?"Tecentriq"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Tecentriq"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Tecentriq"?)) OR (ASUINN=?"Tecentriq"? OR ASUSUPPCODE=?"Tecentriq"? OR ASUODESCNAME=?"Tecentriq"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	2*
2	(FT=?atezolizumab? OR (MEDPROD:MPCODE=?"atezolizumab"? OR MEDPROD:MPNAME=?"atezolizumab"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"atezolizumab"?)) OR (ASUINN=?"atezolizumab"? OR ASUSUPPCODE=?"atezolizumab"? OR ASUODESCNAME=?"atezolizumab"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	26*
3	(FT=?RG7446? OR (MEDPROD:MPCODE=?"RG7446"? OR MEDPROD:MPNAME=?"RG7446"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"RG7446"?)) OR (ASUINN=?"RG7446"? OR ASUSUPPCODE=?"RG7446"? OR ASUODESCNAME=?"RG7446"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	0
4	(FT=?RG-7446? OR (MEDPROD:MPCODE=?"RG-7446"? OR MEDPROD:MPNAME=?"RG-7446"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"RG-7446"?)) OR (ASUINN=?"RG-7446"? OR ASUSUPPCODE=?"RG-7446"? OR ASUODESCNAME=?"RG-7446"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	0
5	(FT=?MPDL3280a? OR (MEDPROD:MPCODE=?"MPDL3280a"? OR MEDPROD:MPNAME=?"MPDL3280a"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"MPDL3280a"?)) OR (ASUINN=?"MPDL3280a"? OR ASUSUPPCODE=?"MPDL3280a"? OR ASUODESCNAME=?"MPDL3280a"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	26*
6	(FT=?MPDL-3280a? OR (MEDPROD:MPCODE=?"MPDL-3280a"? OR MEDPROD:MPNAME=?"MPDL-3280a"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"MPDL-3280a"?)) OR (ASUINN=?"MPDL-3280a"? OR ASUSUPPCODE=?"MPDL-3280a"? OR ASUODESCNAME=?"MPDL-3280a"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	0
7	(FT=?Ro5541267? OR (MEDPROD:MPCODE=?"Ro5541267"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Ro5541267"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Ro5541267"?)) OR (ASUINN=?"Ro5541267"? OR ASUSUPPCODE=?"Ro5541267"? OR ASUODESCNAME=?"Ro5541267"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	26*
8	(FT=?Ro-5541267? OR (MEDPROD:MPCODE=?"Ro-5541267"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Ro-5541267"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Ro-5541267"?)) OR (ASUINN=?"Ro-5541267"? OR ASUSUPPCODE=?"Ro-5541267"? OR ASUODESCNAME=?"Ro-5541267"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	0
9	ASUCASNR=?"1380723-44-3"?	[CAS number]	0
Anzahl Treffer gesamt			29*
* Die Ergebnisse für jede einzelne Strategie wurden jeweils einzeln exportiert und anschließend um Duplikate bereinigt (Anzahl Treffer gesamt)			

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.



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

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

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

Es wurden keine Artikel anhand von Volltexten ausgeschlossen.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

Register	Trefferzahl (Anhang 4-B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov	153	152	1
EU-CTR	165	164	1
WHO-ICTRP	48	47	1
PharmNet.Bund	29	28	1
Summe	$\Sigma=395$	$\Sigma=391$	$\Sigma=4$

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT01375842	Genentech Inc.; A Phase 1 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PDL1] Antibody) to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01375842, PCD4989g, 2011-001422-23, GO27831); [Last Updated: May 5, 2017].	A5
2	NCT01633970	Genentech Inc.; A Study of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01633970, GP28328, 2012-001422-10); [Last Updated: July 3, 2017].	A2
3	NCT01656642	Genentech Inc.; A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Vemurafenib or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma; (NCT01656642, GP28384, 2012-002738-35); [Last Updated: July 6, 2017].	A1
4	NCT01688206	Hoffmann-La Roche; A Study of Vanucizumab (RO5520985) Alone or in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01688206, BP28179, 2011-005877-22, RG7221); [Last Updated: July 5, 2017].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
5	NCT01846416	Genentech Inc.; 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]; (NCT01846416, GO28625, 2013-000177-69); [Last Updated: May 5, 2017].	A5
6	NCT01903993	Hoffmann-La Roche; 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"; (NCT01903993, GO28753, 2013-001142-34); [Last Updated: April 24, 2017].	A2
7	NCT01984242	Hoffmann-La Roche; A Phase 2 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) as Monotherapy or in Combination With Bevacizumab (Avastin®) Compared to Sunitinib (Sutent®) in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma; (NCT01984242, WO29074, 2013-003167-58); [Last Updated: May 22, 2017].	A1
8	NCT01988896	Hoffmann-La Roche; Study of Atezolizumab in Combination With Cobimetinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01988896, GP28363, 2013-003329-27); [Last Updated: May 9, 2017].	A5
9	NCT02013219	Hoffmann-La Roche; A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT02013219, WP29158, 2013-004382-13); [Last Updated: June 28, 2017].	A5
10	NCT02031458	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death - Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02031458, GO28754, 2013-003330-32); [Last Updated: April 7, 2017].	A5
11	NCT02091141	Genentech Inc.; My Pathway: A Study Evaluating Herceptin/Perjeta, Tarceva, Zelboraf/Cotellic, Erivedge, Alecensa, and Tecentriq Treatment Targeted Against Certain Molecular Alterations in Participants With Advanced Solid Tumors; (NCT02091141, ML28897, PRO 02); [Last Updated: June 29, 2017].	A1
12	NCT02108652	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 2); (NCT02108652, GO29293 (Cohort 2), IMvigor 210, 2013-005486-39); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
13	NCT02174172	Hoffmann-La Roche; A Study to Assess the Safety and Tolerability of Atezolizumab in Combination With Other Immune-Modulating Therapies in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02174172, GO29322, 2014-000812-33); [Last Updated: June 22, 2017].	A5
14	NCT02220842	Hoffmann-La Roche; A Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Obinutuzumab or Tazemetostat in Participants With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma and Diffuse Large	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		B-cell Lymphoma; (NCT02220842, GO29383, 2014-001812-21); [Last Updated: July 10, 2017].	
15	NCT02291289	Hoffmann-La Roche; A Multi-Center Study of Biomarker-Driven Therapy in Metastatic Colorectal Cancer; (NCT02291289, MO29112, 2014-001017-61); [Last Updated: August 18, 2016].	A1
16	NCT02298153	Incyte Corporation, Hoffmann-La Roche, Genentech Inc.; A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Epcadostat (INCB024360) in Subjects With Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Previously Treated Stage IV Urothelial Carcinoma (ECHO-110); (NCT02298153, INCB 24360-110 / ECHO-110); [Last Updated: May 2, 2017].	A5
17	NCT02302807	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer [IMvigor211]; (NCT02302807, GO29294, 2014-003231-19); [Last Updated: May 5, 2017].	A1
18	NCT02304393	Hoffmann-La Roche; A Study of RO7009789 in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and Metastatic Solid Tumors; (NCT02304393, BP29392, 2014-002835-32); [Last Updated: June 27, 2017].	A5
19	NCT02314481	University College London, Hoffmann-La Roche; Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratour Heterogeneity; (NCT02314481, 14/0274); [Last Updated: May 16, 2017].	A5
20	NCT02322814	Hoffmann-La Roche; A Study of Cobimetinib in Combination With Paclitaxel, Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Paclitaxel, and Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel as First-line Treatment for Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer; (NCT02322814, WO29479, 2014-002230-32); [Last Updated: June 26, 2017].	A1
21	NCT02323191	Hoffmann-La Roche; A Study of Emactuzumab and Atezolimimumab Administered in Combination in Participants With Advanced Solid Tumors; (NCT02323191, BP29428, 2014-002428-29, RG7155); [Last Updated: April 13, 2017].	A5
22	NCT02350673	Hoffmann-La Roche; A Study of Intravenous (IV) Cergutuzumab Amunaleukin and Atezolizumab in Combination in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors; (NCT02350673, BP29435, 2014-000948-14); [Last Updated: May 31, 2017].	A5
23	NCT02366143	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) 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) (IMpower150); (NCT02366143, GO29436, 2014-003207-30); [Last Updated: June 9, 2017].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
24	NCT02367781	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) in Combination With Carboplatin Plus (+) Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Participants With Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower130); (NCT02367781, GO29537, 2014-003206-32); [Last Updated: April 18, 2017].	A1
25	NCT02367794	Hoffmann-La Roche; 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]; (NCT02367794, GO29437, 2014-003208-59); [Last Updated: June 12, 2017].	A1
26	NCT02400814	University of California Davis, National Cancer Institute (NCI), Genentech Inc.; MPDL3280A and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Non-small Cell Lung Cancer; (NCT02400814, UCDC#251, NCI-2014-02629, 685389, ML29551, P30CA093373); [Last Updated: February 14, 2017].	A2
27	NCT02409342	Hoffmann-La Roche; 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]; (NCT02409342, GO29431, 2014-003083-21); [Last Updated: July 5, 2017].	A1
28	NCT02409355	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Compared With Gemcitabine Plus (+) Cisplatin or Carboplatin in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower111); (NCT02409355, GO29432, 2014-003106-33); [Last Updated: July 3, 2017].	A1
29	NCT02410512	Genentech Inc.; A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of MOXR0916 and Atezolizumab (Also Known as MPDL3280A or Anti-PD-L1) in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02410512, GO29674, 2015-000516-18); [Last Updated: July 6, 2017].	A2
30	NCT02420821	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma [IMmotion151]; (NCT02420821, WO29637, 2014-004684-20); [Last Updated: May 5, 2017].	A1
31	NCT02425891	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel for Participants With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion130); (NCT02425891, WO29522, 2014-005490-37); [Last Updated: July 7, 2017].	A1
32	NCT02431208	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Participants With Multiple Myeloma (MM); (NCT02431208, GO29695); [Last Updated: June 16, 2017].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
33	NCT02450331	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Versus Observation as Adjuvant Therapy in Participants With High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma After Surgical Resection [IMvigor010]; (NCT02450331, WO29636, 2014-005603-25); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
34	NCT02451423	University of California San Francisco; Study of MPDL3280A in Bladder Cancer; (NCT02451423, 14524); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
35	NCT02453984	University Medical Center Groningen; MPDL3280A-imaging-IST-UMCG; (NCT02453984, MPDL3280A-img-042015); [Last Updated: June 1, 2017].	A3
36	NCT02458638	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors; (NCT02458638, MO29518, 2015-000269-30); [Last Updated: July 3, 2017].	A5
37	NCT02463994	University of Michigan Cancer Center, University of Washington; A Pilot Study of MPDL3280A and HIGRT in Metastatic NSCLC; (NCT02463994, UMCC 2015.005, HUM00100387); [Last Updated: March 16, 2017].	A5
38	NCT02471846	Genentech Inc.; A Study of GDC-0919 and Atezolizumab Combination Treatment in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02471846, GO29779, 2015-001741-88); [Last Updated: June 23, 2017].	A2
39	NCT02478099	University Medical Center Groningen; MPDL3280A-treatment-IST-UMCG; (NCT02478099, ML29755); [Last Updated: December 19, 2016].	A5
40	NCT02486718	Hoffmann-La Roche; Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer [IMpower010]; (NCT02486718, GO29527, 2014-003205-15); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
41	NCT02495636	Yale University; Phase 2 Study of MPDL3280A Combined With CDX-1401 in NY-ESO 1 (+) IIIB, IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02495636, 1501015233); [Last Updated: June 21, 2017].	A5
42	NCT02508870	Hoffmann-La Roche; A Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab Administered Alone or in Combination With Azacitidine in Participants With Myelodysplastic Syndromes; (NCT02508870, GO29754); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
43	NCT02525757	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; MPDL3280A With Chemoradiation for Lung Cancer; (NCT02525757, 2014-0722, NCI-2015-01543); [Last Updated: July 7, 2017].	A1
44	NCT02530489	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Triple-Negative First-Line Study: Neoadjuvant Trial of Nab-Paclitaxel and MPDL3280A, a Pdl-1 Inhibitor in Patients With Triple Negative Breast Cancer; (NCT02530489, 2014-1043, NCI-2015-01537); [Last Updated: June 13, 2017].	A1
45	NCT02541604	Hoffmann-La Roche; A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Preliminary Efficacy of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) in Pediatric and Young Adult Participants With Solid Tumors; (NCT02541604, GO29664, 2014-004697-41); [Last Updated: July 10, 2017].	
46	NCT02543645	Celldex Therapeutics, Genentech Inc.; A Study of Varlilumab and Atezolizumab in Patients With Advanced Cancer; (NCT02543645, CDX1127-06); [Last Updated: June 16, 2017].	A5
47	NCT02589717	Genentech Inc.; An Expanded Access Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy; (NCT02589717, ML29725); [Last Updated: November 1, 2016].	A1
48	NCT02596971	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Combination With Either Obinutuzumab Plus Bendamustine or Obinutuzumab Plus (+) Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) in Participants With Follicular Lymphoma (FL) or Rituximab + CHOP in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); (NCT02596971, BO29563, 2015-001364-19); [Last Updated: July 6, 2017].	A1
49	NCT02599454	University of California Davis, Genentech Inc.; Atezolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer; (NCT02599454, UCDC#258, NCI-2015-01796, ML29955); [Last Updated: August 19, 2016].	A5
50	NCT02605915	Hoffmann-La Roche; Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab Combination Treatments in Participants With HER2-Positive and HER2-Negative Breast Cancer; (NCT02605915, GO29831, 2015-002113-29); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
51	NCT02609984	Immune Design, Genentech Inc.; Trial of CMB305 and Atezolizumab in Patients With Sarcoma; (NCT02609984, IMDZ-C232); [Last Updated: June 29, 2017].	A1
52	NCT02620280	Fondazione Michelangelo; Neoadjuvant Therapy in TRIPLe Negative Breast Cancer With antiPDL1; (NCT02620280, FM-14-B02, 2014-005017-23); [Last Updated: July 12, 2016].	A1
53	NCT02630186	Clovis Oncology Inc., Genentech Inc.; A Phase 1b/2 Study of Safety and Efficacy of Rociletinib in Combination With MPDL3280A in Patients With Advanced or Metastatic EGFR-mutant NSCLC; (NCT02630186, CO-1686-032); [Last Updated: May 17, 2016].	A5
54	NCT02631577	Hoffmann-La Roche; A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Obinutuzumab Plus Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; (NCT02631577, BO29562, 2015-002467-42); [Last Updated: July 6, 2017].	A1
55	NCT02650713	Hoffmann-La Roche; A Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of RO6958688 in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Carcinoembryonic Antigen (CEA)-Positive Solid	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Tumors; (NCT02650713, WP29945, RG7802, 2015-003771-30); [Last Updated: June 23, 2017].	
56	NCT02655822	57. Corvus Pharmaceuticals Inc., Genentech Inc.; Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CPI-444 Alone and in Combination With Atezolizumab in Advanced Cancers; (NCT02655822, CPI-444-001); [Last Updated: December 6, 2016].	A2
57	NCT02657434	Hoffmann-La Roche; 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); (NCT02657434, GO29438, 2015-003605-42); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
58	NCT02659384	59. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; Anti-programmed Cell Death-1 Ligand 1 (aPDL-1) Antibody Atezolizumab, Bevacizumab and Acetylsalicylic Acid in Recurrent Platinum Resistant Ovarian Cancer; (NCT02659384, EORTC-1508, 2015-004601-17); [Last Updated: December 23, 2016].	A1
59	NCT02662309	Queen Mary University of London, Roche Pharma AG; Preoperative MPDL3280A in Transitional Cell Carcinoma of the Bladder; (NCT02662309, 010463QM, 2015-001112-35); [Last Updated: June 28, 2016].	A1
60	NCT02708680	Syndax Pharmaceuticals, Roche Pharma AG; Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab and Entinostat in Patients With aTN Breast Cancer With Phase 1b Lead In; (NCT02708680, SNDX-275-0602); [Last Updated: December 22, 2016].	A1
61	NCT02715531	Hoffmann-La Roche; A Study of the Safety and Tolerability of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or Other Treatments in Participants With Solid Tumors; (NCT02715531, GO30140); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
62	NCT02716038	Columbia University, Genentech Inc., Celgene Corporation; Neoadjuvant MPDL3280A, Nab-paclitaxel and Carboplatin (MAC) in NSCLC; (NCT02716038, AAAQ3153); [Last Updated: April 11, 2017].	A1
63	NCT02724878	Dana-Farber Cancer Institute, Genentech Inc.; Study of Atezolizumab + Bevacizumab in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma; (NCT02724878, 15-592); [Last Updated: May 2, 2017].	A1
64	NCT02729896	Hoffmann-La Roche; A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); (NCT02729896, BO29561, 2015-004845-25); [Last Updated: July 6, 2017].	A1
65	NCT02748889	66. Giuseppe Giaccone, Vanderbilt University, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Georgetown University; Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated	A1



#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Extensive Stage Small Cell Lung Cancer; (NCT02748889, 2015-1380); [Last Updated: December 30, 2016].	
66	NCT02763579	Hoffmann-La Roche; A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC); (NCT02763579, GO30081, 2015-004861-97); [Last Updated: July 3, 2017].	A1
67	NCT02784483	Yale University; Pilot Study Of Anti-Programmed Death Ligand-1 (Anti-PD-L1, Atezolizumab) In Asymptomatic Myeloma; (NCT02784483, 1511016813); [Last Updated: December 1, 2016].	A1
68	NCT02788279	Hoffmann-La Roche; A Study to Investigate Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab and Atezolizumab Monotherapy Versus Regorafenib in Participants With Metastatic Colorectal Adenocarcinoma; (NCT02788279, GO30182, 2016-000202-11); [Last Updated: June 26, 2017].	A1
69	NCT02792192	Hoffmann-La Roche; Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab Alone and in Combination With Bacille Calmette-Guérin (BCG) in High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Participants; (NCT02792192, WO29635); [Last Updated: May 18, 2017].	A1
70	NCT02794571	Genentech Inc.; Safety and Pharmacokinetics (PK) of Escalating Doses of MTIG7192A as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Tumors; (NCT02794571, GO30103, 2016-000944-33); [Last Updated: June 15, 2017].	A2
71	NCT02807636	Hoffmann-La Roche; Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma; (NCT02807636, WO30070, 2016-000250-35); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
72	NCT02813785	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy [IMpower210]; (NCT02813785, YO29232); [Last Updated: June 13, 2017].	A7
73	NCT02814669	Hoffmann-La Roche; Safety and Tolerability of Atezolizumab (ATZ) in Combination With Radium-223 Dichloride (R-223-D) in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Progressed Following Treatment With an Androgen Pathway Inhibitor; (NCT02814669, BO30013, 2015-003606-17); [Last Updated: June 16, 2017].	A1
74	NCT02825940	Hoffmann-La Roche; A Study to Assess Pharmacokinetics and Safety of Atezolizumab Administered Intravenously to Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (IMYO29233); (NCT02825940, YO29233); [Last Updated: June 12, 2017].	A1
75	NCT02839707	National Cancer Institute (NCI); Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride With Atezolizumab and/or Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent Ovarian,	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer; (NCT02839707, NCI-2016-01081, NRG-GY009, UG1CA189867); [Last Updated: June 26, 2017].	
76	NCT02844816	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab in Treating Patients With Recurrent BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer; (NCT02844816, NCI-2016-01104, S1605, U10CA180888); [Last Updated: July 11, 2017].	A1
77	NCT02846623	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Atezolizumab (PD-L1 mAb) in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Patients With Relapsed Refractory or High-Risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL); (NCT02846623, 2015-1097, NCI-2017-00183); [Last Updated: June 13, 2017].	A1
78	NCT02848651	Genentech Inc.; A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) as First-line Monotherapy for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Clinical Evaluation of Novel Blood-Based Diagnostics [B-FIRST]; (NCT02848651, ML39237); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
79	NCT02849496	National Cancer Institute (NCI); Veliparib and Atezolizumab Either Alone or in Combination in Treating Patients With Stage III-IV Triple Negative Breast Cancer; (NCT02849496, NCI-2016-01130, 1608018258, 10020, UM1CA186644, UM1CA186686, UM1CA186688, UM1CA186689, UM1CA186691, UM1CA186709); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
80	NCT02862275	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab in Treating Patients With Cancer Following Adoptive Cell Transfer; (NCT02862275, NCI-2016-01232, PJC-024, PJC-023, 10014, UM1CA186644); [Last Updated: July 11, 2017].	A1
81	NCT02873195	Academic and Community Cancer Research United, National Cancer Institute (NCI); Capecitabine and Bevacizumab With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer; (NCT02873195, RU021416I, NCI-2016-01263, P30CA015083); [Last Updated: March 24, 2017].	A1
82	NCT02876224	Hoffmann-La Roche; Study of Cobimetinib in Combination With Atezolizumab and Bevacizumab in Participants With Gastrointestinal and Other Tumors; (NCT02876224, CO39083, 2016-000584-16); [Last Updated: June 15, 2017].	A1
83	NCT02883062	National Cancer Institute (NCI); Carboplatin and Paclitaxel With or Without Atezolizumab Before Surgery in Treating Patients With Newly Diagnosed, Stage II-III Triple-Negative Breast Cancer; (NCT02883062, NCI-2016-01301, 10013, UM1CA186704); [Last Updated: May 1, 2017].	A1
84	NCT02891824	ARCAGY/ GINECO GROUP, Hoffmann-La Roche; ATALANTE: Atezolizumab vs Placebo Phase III Study in Late Relapse Ovarian Cancer Treated With Chemotherapy+Bevacizumab; (NCT02891824, GINECO-OV236b); [Last Updated: January 24, 2017].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
85	NCT02892318	Hoffmann-La Roche; A Study Evaluating the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered in Combination With Immunomodulatory Agents in Participants With Acute Myeloid Leukemia (AML); (NCT02892318, GO30139); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
86	NCT02902029	University Hospital Essen; Evaluating the Efficacy and Safety of a Sequencing Schedule of Cobimetinib Plus Vemurafenib Followed by Immunotherapy With an Anti- PD-L1 Antibody in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma; (NCT02902029, ImmunoCobiVem_2015); [Last Updated: December 21, 2016].	A1
87	NCT02908672	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated BRAFv600 Mutation-Positive Participants With Metastatic or Unresectable Locally Advanced Melanoma; (NCT02908672, CO39262, 2016-002482-54); [Last Updated: June 20, 2017].	A1
88	NCT02912559	National Cancer Institute (NCI); Combination Chemotherapy With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage III Colon Cancer and Deficient DNA Mismatch Repair or Microsatellite Instability; (NCT02912559, NCI-2016-01417, A021502, U10CA180821); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
89	NCT02914470	The Netherlands Cancer Institute, Roche Pharma AG; Carboplatin-cyclophosphamide Combined With Atezolizumab; (NCT02914470, N16LOG); [Last Updated: April 13, 2017].	A1
90	NCT02921269	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab and Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer; (NCT02921269, NCI-2016-01430, 17-183, 10010, UM1CA186691); [Last Updated: July 11, 2017].	A1
91	NCT02924883	Hoffmann-La Roche; A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination With Atezolizumab or Atezolizumab-Placebo in Participants With Human Epidermal Growth Factor-2 (HER2) Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab and Taxane Based Therapy; (NCT02924883, WO30085, 2015-004189-27); [Last Updated: May 29, 2017].	A1
92	NCT02926833	Kite Pharma Inc., Genentech Inc.; A Study Evaluating KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); (NCT02926833, KTE-C19-106); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
93	NCT02927301	Genentech Inc.; A Study of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Stage IB, II, or IIIA Resectable and Untreated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT02927301, ML39236); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
94	NCT02928406	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract; (NCT02928406, MO29983); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
95	NCT02935361	University of Southern California, National Cancer Institute	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		(NCI); Guadecitabine and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic Leukemia That Is Refractory or Relapsed; (NCT02935361, 9L-16-3, NCI-2016-01233, P30CA014089); [Last Updated: January 23, 2017].	
96	NCT02951767	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 1); (NCT02951767, GO29293 (Cohort 1), IMvigor 210, 2013-005486-39); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
97	NCT02982694	Vall d'Hebron Institute of Oncology, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; Study With Atezolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Chemotherapy Resistant, MSI-like, Colorectal Cancer; (NCT02982694, VHIO16001 - EORTC 1604, 2016-002001-19); [Last Updated: May 8, 2017].	A1
98	NCT02989584	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Genentech Inc.; A Pilot Safety Study of Atezolizumab Combination With Cisplatin + Gemcitabine in Pts With Metastatic Bladder Cancer; (NCT02989584, 16-1428); [Last Updated: April 24, 2017].	A1
99	NCT02992912	Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris; Atezolizumab With Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Metastatic Tumours; (NCT02992912, 2015-005464-42, 2335/2015); [Last Updated: May 15, 2017].	A2
100	NCT02994576	Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris; Atezolizumab as Induction Therapy in Non-small Cell Lung Cancer; (NCT02994576, 2016-000270-38, 2016/2362); [Last Updated: May 12, 2017].	A1
101	NCT02997228	National Cancer Institute (NCI); Combination Chemotherapy, Bevacizumab, and/or Atezolizumab in Treating Patients With Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer; (NCT02997228, NCI-2016-01961, NRG-GI004/S1610, NRG-GI004, U10CA180868); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
102	NCT03007719	Lawrence Fong, CellSight Technologies Inc., University of California San Francisco; [18F]F-AraG Imaging in Bladder Cancer Patients + Atezolizumab; (NCT03007719, CC#16709); [Last Updated: April 6, 2017].	A1
103	NCT03013218	Alexo Therapeutics Inc.; A Study of ALX148 in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphoma; (NCT03013218, AT148001); [Last Updated: June 28, 2017].	A2
104	NCT03014648	University of Pittsburgh, Genentech Inc.; Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT03014648, 16-153); [Last Updated: January 6, 2017].	A1
105	NCT03016312	Hoffmann-La Roche; IMbassador250: A Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor And Failure of, Ineligibility For, or Refusal of a Taxane Regimen; (NCT03016312, CO39385, 2016-003092-22);	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		[Last Updated: July 10, 2017].	
106	NCT03023423	Janssen Research & Development LLC, Genentech Inc.; 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; (NCT03023423, CR108256, 2016-002579-83, 54767414LUC2001); [Last Updated: June 23, 2017].	A3
107	NCT03024216	University of Hawaii, Genentech Inc., Dendreon; Clinical Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1) and Sipuleucel-T in Patients Who Have Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer; (NCT03024216, Rosser-2015-4); [Last Updated: May 2, 2017].	A1
108	NCT03024437	Roberto Pili, Genentech Inc., Syndax Pharmaceuticals, Indiana University; Atezolizumab in Combination With Entinostat and Bevacizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma; (NCT03024437, IUSCC-0574); [Last Updated: June 7, 2017].	A1
109	NCT03024996	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab as Adjuvant Therapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (RCC) at High Risk of Developing Metastasis Following Nephrectomy; (NCT03024996, WO39210, 2016-001881-27); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
110	NCT03029832	Genentech Inc.; A Study of MOXR0916 in Combination With Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Are Ineligible for Cisplatin-Based Therapy; (NCT03029832, GO39590, 2016-004165-58); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
111	NCT03035890	West Virginia University, West Virginia Clinical & Translational Science Institute; Hypofractionated Radiation Therapy to Improve Immunotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT03035890, WVU010516); [Last Updated: February 9, 2017].	A2
112	NCT03038100	Hoffmann-La Roche, GOG, ENGOT; A Study of Atezolizumab Versus Placebo in Combination With Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab in Participants With Newly-Diagnosed Stage III or Stage IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer; (NCT03038100, YO39523, 2016-003472-52); [Last Updated: April 3, 2017].	A1
113	NCT03041311	G1 Therapeutics Inc.; Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28), a CDK 4/6 Inhibitor, in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC); (NCT03041311, G1T28-05, 2017-000358-20); [Last Updated: July 5, 2017].	A1
114	NCT03059667	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique; Immunotherapy as Second-line in Patient With Small Cell Lung Cancer; (NCT03059667, IFCT-1603); [Last Updated: March 8, 2017].	A1
115	NCT03063762	Hoffmann-La Roche; Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Therapeutic Activity of RO6874281 as a Combination Therapy in Participants With Unresectable	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC); (NCT03063762, BP39365, 2016-003528-22); [Last Updated: May 31, 2017].	
116	NCT03073525	Gradalis Inc., Roche-Genentech; Trial of Atezolizumab and Vigil for Advanced Gynecological Cancers (A Companion Study to CL-PTL-119); (NCT03073525, CL-PTL-126); [Last Updated: June 28, 2017].	A1
117	NCT03074513	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Atezolizumab and Bevacizumab in Rare Solid Tumors; (NCT03074513, 2016-0861, NCI-2017-00501); [Last Updated: July 7, 2017].	A1
118	NCT03087864	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA), UMC Utrecht; PDL-1 Targeting in Resectable Oesophageal Cancer; (NCT03087864, 2016_325); [Last Updated: June 27, 2017].	A1
119	NCT03093922	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Ohio State University, University of Chicago, Genentech Inc.; A Study of Two Dosing Schedules of Atezolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment for Metastatic Bladder Cancer; (NCT03093922, 16-1621); [Last Updated: April 19, 2017].	A1
120	NCT03101280	Hoffmann-La Roche; A Combination Study of Rucaparib and Atezolizumab in Participants With Solid Tumors and Advanced Gynecologic Cancers, With a Focus on Ovarian Cancer; (NCT03101280, WO39409, 2016-002610-47); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
121	NCT03102242	Alliance Foundation Trials LLC.; Atezolizumab Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC; (NCT03102242, AFT-16); [Last Updated: May 18, 2017].	A1
122	NCT03108131	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Cobimetinib and Atezolizumab in Advanced Rare Tumors; (NCT03108131, 2016-0869); [Last Updated: April 18, 2017].	A1
123	NCT03115801	Weill Medical College of Cornell University; A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers; (NCT03115801, 1606017369); [Last Updated: April 13, 2017].	A1
124	NCT03120676	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Genentech Inc.; Study of Atezolizumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma; (NCT03120676, 17-191); [Last Updated: April 18, 2017].	A1
125	NCT03123055	BioClin Therapeutics Inc.; A Study of B-701 in Combination With Atezolizumab in Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma; (NCT03123055, B-701-U22); [Last Updated: April 20, 2017].	A1
126	NCT03125902	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab and Paclitaxel Versus Placebo and Paclitaxel in Participants With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC); (NCT03125902, MO39196, 2016-004024-29); [Last Updated: July 7, 2017].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
127	NCT03125928	Fox Chase Cancer Center, Genentech Inc.; Clinical Trial of Atezolizumab With Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer; (NCT03125928, BR-093, 17-1010); [Last Updated: June 7, 2017].	A1
128	NCT03127007	Grand Hôpital de Charleroi, Cliniques universitaires Saint-Luc-Université Catholique de Louvain; Safety and Efficacy of Atezolizumab Combined to Preoperative Radio-chemotherapy in Localized Rectal Cancer; (NCT03127007, ONCOGHdC2015_02); [Last Updated: April 22, 2017].	A1
129	NCT03133390	New York University School of Medicine; Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Cisplatin-ineligible Patients; (NCT03133390, 16-01918); [Last Updated: June 9, 2017].	A1
130	NCT03138889	Nektar Therapeutics; A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Metastatic Urothelial Bladder Cancer or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT03138889, 16-214-05); [Last Updated: June 19, 2017].	A2
131	NCT03141684	National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health Clinical Center (CC); A Phase 2 Study of Anti-PD-L1 Antibody Atezolizumab in Alveolar Soft Part Sarcoma; (NCT03141684, 170074, 17-C-0074); [Last Updated: June 30, 2017].	A1
132	NCT03147040	The Netherlands Cancer Institute, Roche Pharma AG; AssessinG Efficacy of Carboplatin and ATezOlizumab in Metastatic Lobular Breast Cancer; (NCT03147040, M17GEL); [Last Updated: May 9, 2017].	A1
133	NCT03148418	Hoffmann-La Roche; A Study in Participants Previously Enrolled in a Genentech- and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd-Sponsored Atezolizumab Study (IMbrella A); (NCT03148418, BO39633, 2016-005189-75); [Last Updated: July 3, 2017].	A1
134	NCT03154827	BioLineRx Ltd., Genentech Inc.; A Phase Ib/II, Multicenter, Single Arm, Open-Label Study, To Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of the BL-8040 and Atezolizumab Combination for Maintenance Treatment in Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are 60 Years or Older - The BATTLE Study; (NCT03154827, BL-8040.AML.202); [Last Updated: May 14, 2017].	A1
135	NCT03158389	University Hospital Heidelberg, German Cancer Aid, German Cancer Research Center, National Center for Tumor Diseases Heidelberg; NCT Neuro Master Match - N <sup>2</sup> M <sup>2</sup> (NOA-20); (NCT03158389, NCT-2014-0235/N2M2, 2015-002752-27); [Last Updated: May 16, 2017].	A1
136	NCT03164993	Oslo University Hospital, Hoffmann-La Roche, Norwegian Cancer Society, St. Olavs Hospital, Helse Stavanger HF, University Hospital of North Norway; Atezolizumab Combined With Immunogenic Chemotherapy in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer; (NCT03164993, ML39079_ALICE); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
137	NCT03170960	Exelixis; Study of Cabozantinib in Combination With	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT03170960, XL184-021); [Last Updated: May 30, 2017].	
138	NCT03174197	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Atezolizumab (aPDL1) + Temozolomide and Radiation for Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM); (NCT03174197, 2016-0867); [Last Updated: June 30, 2017].	A1
139	NCT03175432	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Study of BEvacizumab in Combination With ATEzolizumab in Patients With Untreated Melanoma Brain Metastases; (NCT03175432, 2016-0866); [Last Updated: June 22, 2017].	A1
140	NCT03176173	Stanford University; Radical-Dose Image Guided Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Undergoing Immunotherapy; (NCT03176173, LUN0088, NCI-2017-00952, 40088); [Last Updated: June 29, 2017].	A3
141	NCT03178552	Hoffmann-La Roche; A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT03178552, BO29554, 2017-000076-28); [Last Updated: June 5, 2017].	A1
142	NCT03178851	Hoffmann-La Roche; A Study Evaluating Cobimetinib (Targeted Therapy) Plus Atezolizumab (Immunotherapy) in Participants With Advanced Melanoma Whose Cancer Has Worsened During or After Treatment With Previous Immunotherapy; (NCT03178851, CO39721, 2016-004402-34); [Last Updated: June 7, 2017].	A1
143	NCT03179943	Fox Chase Cancer Center; Overcoming Atezolizumab Resistance With Epigenetic Therapy in Urothelial Cancer; (NCT03179943, GU-114); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
144	NCT03181100	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Atezolizumab Combinations With Chemotherapy for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinomas; (NCT03181100, 2016-0916); [Last Updated: July 5, 2017].	A1
145	NCT03191786	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Treatment Naïve Participants With Locally Advanced or Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuited For Platinum-Containing Therapy; (NCT03191786, MO29872, 2015-004105-16); [Last Updated: June 15, 2017].	A1
146	NCT03193190	Hoffmann-La Roche; A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Participants With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC); (NCT03193190, WO39608, 2016-004126-42); [Last Updated: June 16, 2017].	A1
147	NCT03197935	Hoffmann-La Roche; A Study to Investigate Atezolizumab and Chemotherapy Compared With Placebo and Chemotherapy in the Neoadjuvant Setting in Participants With Early Stage Triple Negative Breast Cancer; (NCT03197935, WO39392, 2016-004734-22); [Last Updated: June 21, 2017].	A1
148	NCT03201458	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab With or Without	A1



#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Cobimetinib in Treating Patients With Metastatic Bile Duct Cancer That Cannot Be Removed by Surgery; (NCT03201458, NCI-2017-01127, ETCTN10139, 10139, UM1CA186691); [Last Updated: July 3, 2017].	
149	NCT03202316	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Study of Triple Combination of Atezolizumab + Cobimetinib + Eribulin (ACE) in Patients With Chemotherapy Resistant Metastatic Inflammatory Breast Cancer; (NCT03202316, 2016-0890); [Last Updated: June 30, 2017].	A1
150	NCT03206047	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab, Guadecitabine, and CDX-1401 Vaccine in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer; (NCT03206047, NCI-2017-01030, I 285416, 10017, P30CA016056); [Last Updated: June 30, 2017].	A1
151	NCT03206203	Vanderbilt-Ingram Cancer Center, National Cancer Institute (NCI); Carboplatin With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage IV Triple Negative Breast Cancer; (NCT03206203, VICC BRE 15136, NCI-2017-01150); [Last Updated: June 29, 2017].	A1
152	NCT03208712	University of Michigan Cancer Center; Radium-223 and Atezolizumab in Patients With Urothelial Carcinoma With Bone Metastases Who Have Had Disease Progression After Platinum-Based Chemotherapy; (NCT03208712, UMCC 2017.023, HUM00126822); [Last Updated: July 3, 2017].	A1
<b>WHO-ICTRP</b>			
153	EUCTR2013-001484-23-NL	BOOG Study Center; Biomarker discovery randomized phase IIb trial with carboplatin-cyclophosphamide versus Paclitaxel with or without atezolizumab as first-line treatment in advanced triple negative Breast cancer (Triple-B study) - Triple-B study; (EUCTR2013-001484-23-NL); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
154	EUCTR2013-005486-39-DE	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF MPDL3280A IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER; (EUCTR2013-005486-39-DE); [Last Updated: 7 November 2016].	A1
155	EUCTR2014-001017-61-IT	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A MULTI-CENTRE RANDOMISED CLINICAL TRIAL OF BIOMARKER-DRIVEN MAINTENANCE TREATMENT FOR FIRST-LINE METASTATIC COLORECTAL CANCER (MODUL) - MODUL; (EUCTR2014-001017-61-IT); [Last Updated: 27 June 2016].	A1
156	EUCTR2014-002835-32-DK	F. Hoffmann-La Roche Ltd; AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, DOSE-ESCALATION PHASE IB STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND THERAPEUTIC ACTIVITY OF RO7009789 (CD40 AGONIST) IN COMBINATION WITH MPDL3280A (ANTI-PD-L1) IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED AND/OR METASTATIC SOLID TUMORS; (EUCTR2014-002835-32-DK); [Last Updated: 30 March 2015].	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
157	EUCTR2014-003231-19-CZ	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY; (EUCTR2014-003231-19-CZ); [Last Updated: 3 April 2017].	A1
158	EUCTR2014-004684-20-ES	Roche Farma S.A en nombre de F. Hoffmann-La Roche LTD; A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (Anti-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA; (EUCTR2014-004684-20-ES); [Last Updated: 24 August 2015].	A1
159	EUCTR2014-004697-41-DK	F. Hoffmann-La Roche Ltd; AN EARLY-PHASE, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ANTI-PD-L1 ANTIBODY (MPDL3280A) IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED SOLID TUMORS; (EUCTR2014-004697-41-DK); [Last Updated: 21 September 2015].	A5
160	EUCTR2014-005017-23-DE	Fondazione Michelangelo - Avanzamento dello studio e cura dei tumori; Neo-Adjuvant study with the PDL1-directed antibody in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab-paclitaxel and carboplatin - NeoTRIPaPDL1; (EUCTR2014-005017-23-DE); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
161	EUCTR2014-005490-37-DE	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL COMPARED WITH PLACEBO WITH NAB-PACLITAXEL FOR PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER; (EUCTR2014-005490-37-DE); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
162	EUCTR2015-000269-30-DE	F. Hoffmann-La Roche Ltd; AN OPEN-LABEL, MULTICOHORT, PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN ADVANCED SOLID TUMORS - Basket; (EUCTR2015-000269-30-DE); [Last Updated: 16 November 2015].	A5
163	EUCTR2015-001112-35-GB	Queen Mary University of London; A phase II study investigating preoperative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder - ABACUS; (EUCTR2015-001112-35-GB); [Last Updated: 18 April 2016].	A1
164	EUCTR2015-004189-27-DE	F. Hoffmann-La Roche Ltd; 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-	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED PRIOR TRASTUZUMAB AND TAXANE BASED THERAPY.; (EUCTR2015-004189-27-DE); [Last Updated: 13 March 2017].	
165	EUCTR2015-005097-37-DE	University Hospital Essen; A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma - ImmunoCobiVem; (EUCTR2015-005097-37-DE); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
166	EUCTR2015-005471-24-FR	ARCAGY-GINECO; A randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chemotherapy and bevacizumab - ATALANTE : ATezolizumab and Avastin in LAte recurrenceNT disease; (EUCTR2015-005471-24-FR); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
167	EUCTR2016-000250-35-ES	Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH GEMCITABINE/CARBOPLATIN VERSUS GEMCITABINE/CARBOPLATIN ALONE IN PATIENTS WITH UNTREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA WHO ARE INELIGIBLE FOR CISPLATIN-BASED THERAPY; (EUCTR2016-000250-35-ES); [Last Updated: 8 August 2016].	A1
168	EUCTR2016-002579-83-ES	Janssen-Cilag International NV; 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 - CALLISTO; (EUCTR2016-002579-83-ES); [Last Updated: 22 May 2017].	A3
169	EUCTR2016-002625-11-GR	F. Hoffman-La Roche Ltd.; AN OPEN LABEL, SINGLE ARM, MULTICENTER, SAFETY STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL OR NON-UROTHELIAL CARCINOMA OF THE URINARY TRACT; (EUCTR2016-002625-11-GR); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
170	EUCTR2016-003795-49-FR	IFCT; 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); (EUCTR2016-003795-49-FR); [Last Updated: 6 February 2017].	A1
171	EUCTR2016-004165-58-GB	Genentech, Inc; A PHASE II, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF MOXR0916 IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB VERSUS ATEZOLIZUMAB ALONE IN PATIENTS WITH UNTREATED LOCALLY ADVANCED	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA WHO ARE INELIGIBLE FOR CISPLATIN-BASED THERAPY; (EUCTR2016-004165-58-GB); [Last Updated: 3 July 2017].	
172	EUCTR2016-004526-41-BE	Grand hôpital de Charleroi; A PHASE Ib/II STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB COMBINED WITH RADIO-CHEMOTHERAPY IN A PREOPERATIVE SETTING FOR PATIENTS WITH LOCALIZED RECTAL CANCER (R-IMMUNE) - R-IMMUNE; (EUCTR2016-004526-41-BE); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
173	EUCTR2016-004744-11-NL	Academic Medical Center; PDL-1 targeting in resectable oesophageal cancer: a phase IB feasibility study of Atezolizumab and chemoradiation (PERFECT) - PERFECT; (EUCTR2016-004744-11-NL); [Last Updated: 13 March 2017].	A1
174	JPRN-JapicCTI-132208	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; Phase I Clinical Study of MPDL3280A in Patients with Advanced Solid Tumors; (JPRN-JapicCTI-132208); [Last Updated: 10 October 2016].	A5
175	JPRN-JapicCTI-142739	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY [IMvigor211]; (JPRN-JapicCTI-142739); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
176	JPRN-JapicCTI-163303	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.; A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin plus Etoposide with or without Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer; (JPRN-JapicCTI-163303); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
177	JPRN-JapicCTI-163325	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.; A PHASE I, OPEN-LABEL, MULTI-CENTER, DOSE-ESCALATION STUDY OF CODRITUZUMAB, AN ANTI-GLYPICAN-3 MONOCLONAL ANTIBODY, IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC HEPATOCELLULAR CARCINOMA; (JPRN-JapicCTI-163325); [Last Updated: 16 August 2016].	A1
178	JPRN-JapicCTI-163427	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.; JAPANESE VERSION COMPASSIONATE USE STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY; (JPRN-JapicCTI-163427); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
179	JPRN-JapicCTI-173481	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.; A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) AS	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA AT HIGH RISK OF DEVELOPING METASTASIS FOLLOWING NEPHRECTOMY; (JPRN-JapicCTI-173481); [Last Updated: 31 January 2017].	
180	NCT01375842	Genentech, Inc.; A Phase I, Open Label, Dose Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (MPDL3280A) Administered Intravenously As a Single Agent to Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors or Hematologic Malignancies; (NCT01375842); [Last Updated: 22 May 2017].	A5
181	NCT01633970	Genentech, Inc.; A Study of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (NCT01633970); [Last Updated: 10 July 2017].	A2
182	NCT01656642	Genentech, Inc.; A Phase Ib, Open-Label Study of The Safety and Pharmacology of Atezolizumab (Anti PD-L1 Antibody) Administered in Combination With Vemurafenib or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Patients With BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma; (NCT01656642); [Last Updated: 18 April 2017].	A1
183	NCT01688206	Hoffmann-La Roche; An Open-label, Multi-center, Dose Escalation Phase I Study of Single Agent RO5520985 (Vanucizumab), and in Combination With Atezolizumab, Administered as an Intravenous Infusion in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01688206); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
184	NCT01846416	Genentech, Inc.; A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of MPDL3280A in Patients With PD-L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer; (NCT01846416); [Last Updated: 22 May 2017].	A5
185	NCT01903993	Hoffmann-La Roche; A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB COMPARED WITH DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON&#8722;SMALL CELL LUNG CANCER AFTER PLATINUM FAILURE [POPLAR]; (NCT01903993); [Last Updated: 27 June 2016].	A2
186	NCT01984242	Hoffmann-La Roche; A Phase II, Randomized Study of Atezolizumab (Anti PD-L1 Antibody) Administered as Monotherapy or in Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma; (NCT01984242); [Last Updated: 5 June 2017].	A1
187	NCT01988896	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered With Cobimetinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01988896); [Last Updated: 22 May 2017].	A5
188	NCT02013219	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Administered With Erlotinib or Alectinib in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02013219); [Last	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Updated: 10 July 2017].	
189	NCT02031458	Hoffmann-La Roche; A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH PD-L1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER; (NCT02031458); [Last Updated: 27 June 2016].	A5
190	NCT02091141	Genentech, Inc.; My Pathway: An Open-Label Phase IIa Study Evaluating Trastuzumab/Pertuzumab, Erlotinib, Vemurafenib/Cobimetinib, Vismodegib, Alectinib, and Atezolizumab in Patients Who Have Advanced Solid Tumors With Mutations or Gene Expression Abnormalities Predictive of Response to One of These Agents; (NCT02091141); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
191	NCT02108652	Hoffmann-La Roche; A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer; (NCT02108652); [Last Updated: 17 November 2015].	A1
192	NCT02174172	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of The Safety And Pharmacology of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Administered With Ipilimumab, Interferon-Alpha, or Other Immune-Modulating Therapies in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02174172); [Last Updated: 3 July 2017].	A5
193	NCT02220842	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered With Obinutuzumab in Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma or Atezolizumab Administered With Obinutuzumab or Tazemetostat in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; (NCT02220842); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
194	NCT02298153	Incyte Corporation; A Phase 1 Study of Atezolizumab in Combination With Epcadostat in Subjects With Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Previously Treated Stage IV Urothelial Carcinoma (ECHO-110); (NCT02298153); [Last Updated: 22 May 2017].	A5
195	NCT02314481	University College, London; Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratour Heterogeneity - DARWIN II; (NCT02314481); [Last Updated: 29 May 2017].	A5
196	NCT02323191	Hoffmann-La Roche; Open-Label, Multicenter, Dose Escalation Phase Ib Study With Expansion Phase to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of RO5509554 (Emactuzumab) and MPDL3280A (Atezolizumab) Administered in Combination in Patients With Advanced Solid Tumors; (NCT02323191); [Last Updated: 8 May 2017].	A5
197	NCT02350673	Hoffmann-La Roche; A Phase 1b, Open-Label, Multi-Center, Dose Escalation Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of Cergutuzumab Amunaleukin, an Immunocytokine, Which Consists of a Variant of Interleukin 2 (IL 2v), That Targets Carcinoembryonic Antigen (CEA), and Atezolizumab, an Antibody That Targets Programmed Death-	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Ligand 1 (PD-L1), Administered Intravenously, in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors; (NCT02350673); [Last Updated: 12 June 2017].	
198	NCT02366143	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02366143); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
199	NCT02367781	Hoffmann-La Roche; A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Nab-Paclitaxel for Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02367781); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
200	NCT02367794	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Paclitaxel or Atezolizumab in Combination With Carboplatin+Nab-Paclitaxel Versus Carboplatin+Nab-Paclitaxel in Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02367794); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
201	NCT02400814	University of California, Davis; Pilot Study of MPDL3280A Plus Stereotactic Ablative Radiotherapy (SAR) in Stage IV Non-small Cell Lung Cancer; (NCT02400814); [Last Updated: 27 February 2017].	A2
202	NCT02409342	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) in Combination With Either Pemetrexed or Gemcitabine for PD-L1-Selected, Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous Or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02409342); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
203	NCT02409355	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Gemcitabine+Cisplatin or Carboplatin for PD-L1-Selected, Chemotherapy Naïve Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02409355); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
204	NCT02410512	Genentech, Inc.; A Phase Ib, Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of MOXR0916 and Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02410512); [Last Updated: 5 June 2017].	A2
205	NCT02431208	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		(Relapsed/Refractory and Post-Autologous Stem Cell Transplantation); (NCT02431208); [Last Updated: 3 July 2017].	
206	NCT02450331	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Versus Observation as Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma After Surgical Resection; (NCT02450331); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
207	NCT02451423	University of California, San Francisco; A Phase II Study of the Anti-PD-L1 Antibody MPDL3280A in Subjects With Non-metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Bladder; (NCT02451423); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
208	NCT02453984	University Medical Center Groningen; ImmunoPET Imaging With 89Zr-MPDL3280A in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer, Bladder Cancer or Triple-negative Breast Cancer Prior to MPDL3280A Treatment; (NCT02453984); [Last Updated: 12 June 2017].	A3
209	NCT02463994	University of Michigan Cancer Center; A Pilot Study of MPDL3280A (PD-L1) Antibody Therapy and Hypofractionated Image-guided Radiotherapy (HIGRT) in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02463994); [Last Updated: 3 April 2017].	A5
210	NCT02471846	Genentech, Inc.; A Phase Ib, Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacology of GDC-0919 Administered With Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02471846); [Last Updated: 10 July 2017].	A2
211	NCT02478099	University Medical Center Groningen; MPDL3280A Treatment in Patients With Locally Advance or Metastatic Non-small Cell Lung, Bladder and Triple Negative Breast Cancer After Investigational Imaging; (NCT02478099); [Last Updated: 9 January 2017].	A5
212	NCT02486718	Hoffmann-La Roche; 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; (NCT02486718); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
213	NCT02495636	Yale University; Phase 2 Study of MPDL3280A Combined With CDX-1401 in NY-ESO 1 (+) IIIB, IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02495636); [Last Updated: 3 July 2017].	A5
214	NCT02508870	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) Administered Alone or in Combination With Azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndromes; (NCT02508870); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
215	NCT02525757	M.D. Anderson Cancer Center; DETERRED: PD-L1 blockadE To Evaluate the Safety of Lung CancER Therapy Using Carboplatin, Paclitaxel, and Radiation CombinEd With	A1



#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		MPDL3280A; (NCT02525757); [Last Updated: 3 July 2017].	
216	NCT02530489	M.D. Anderson Cancer Center; Triple-Negative First-Line Study: Neoadjuvant Trial of Nab-Paclitaxel and MPDL3280A, a Pdl-1 Inhibitor in Patients With Triple Negative Breast Cancer; (NCT02530489); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
217	NCT02543645	Celldex Therapeutics; A Phase I/II, Open Label, Dose-escalation Study of Varlilumab (CDX-1127) in Combination With Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1) in Patients With Advanced Cancer; (NCT02543645); [Last Updated: 3 July 2017].	A5
218	NCT02589717	Genentech, Inc.; An Open-Label, Multicenter, Expanded Access Program for Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy.; (NCT02589717); [Last Updated: 14 November 2016].	A1
219	NCT02596971	Hoffmann-La Roche; A Phase IB/II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Either Obinutuzumab Plus Bendamustine or Obinutuzumab Plus CHOP in Patients With Follicular Lymphoma or Rituximab Plus CHOP in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma; (NCT02596971); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
220	NCT02599454	University of California, Davis; A Phase I Trial of an Immune Checkpoint Inhibitor Plus Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02599454); [Last Updated: 29 August 2016].	A5
221	NCT02605915	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Trastuzumab Emtansine or With Trastuzumab and Pertuzumab (With and Without Docetaxel) in Patients With HER2-Positive Breast Cancer and Atezolizumab With Doxorubicin and Cyclophosphamide in HER2-Negative Breast Cancer; (NCT02605915); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
222	NCT02609984	Immune Design; A Randomized, Open-Label, Phase 2 Trial of CMB305 (Sequentially Administered LV305 and G305) and Atezolizumab in Patients With Locally Advanced, Relapsed, or Metastatic Sarcoma Expressing NY-ESO-1; (NCT02609984); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
223	NCT02630186	Clovis Oncology, Inc.; A Phase 1b/2 Study of the Safety and Efficacy of Rociletinib (CO-1686) Administered in Combination With MPDL3280A in Patients With Activating EGFR Mutation-positive (EGFR <sub>m</sub> ) Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT02630186); [Last Updated: 30 May 2016].	A5
224	NCT02631577	Hoffmann-La Roche; A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB IN COMBINATION WITH OBINUTUZUMAB PLUS LENALIDOMIDE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA; (NCT02631577); [Last Updated: 10 July 2017].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
225	NCT02650713	Hoffmann-La Roche; An Open-Label, Multicenter, Dose Escalation and Expansion Phase Ib Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of RO6958688 in Combination With Atezolizumab in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic CEA-Positive Solid Tumors; (NCT02650713); [Last Updated: 10 July 2017].	A5
226	NCT02655822	Corvus Pharmaceuticals, Inc.; A Phase 1/1b, Open-Label, Multicenter, Repeat-Dose, Dose-Selection Study of CPI-444 as Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Patients With Selected Incurable Cancers; (NCT02655822); [Last Updated: 9 January 2017].	A2
227	NCT02657434	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Patients Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02657434); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
228	NCT02659384	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; A Phase II Study of the Anti-PDL1 Antibody Atezolizumab, Bevacizumab and Acetylsalicylic Acid to Investigate Safety and Efficacy of This Combination in Recurrent Platinum-resistant Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Adenocarcinoma; (NCT02659384); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
229	NCT02708680	Syndax Pharmaceuticals; A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter Phase 2 Study of Atezolizumab With or Without Entinostat in Patients With Advanced Triple Negative Breast Cancer, With a Phase 1b Lead in Phase; (NCT02708680); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
230	NCT02715531	Hoffmann-La Roche; An Open-Label, Multicenter Phase Ib Study of The Safety and Tolerability of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Administered in Combination With Bevacizumab and/or Other Treatments in Patients With Solid Tumors; (NCT02715531); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
231	NCT02716038	Columbia University; A Single-arm, Phase II Study of Neoadjuvant MPDL3280A, Nab-paclitaxel and Carboplatin (MAC) in Resectable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT02716038); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
232	NCT02724878	Dana-Farber Cancer Institute; Phase II Study of Atezolizumab + Bevacizumab in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma; (NCT02724878); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
233	NCT02729896	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib/II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Obinutuzumab in Combination With Atezolizumab Plus Polatuzumab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma and Rituximab in Combination With Atezolizumab Plus Polatuzumab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; (NCT02729896); [Last Updated: 10 July 2017].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
234	NCT02748889	Giuseppe Giaccone; An Open Label, Randomized Phase I/II Trial of Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer; (NCT02748889); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
235	NCT02763579	Hoffmann-La Roche; A Phase I/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer; (NCT02763579); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
236	NCT02784483	Yale University; Pilot Study Of Anti-Programmed Death Ligand-1 (Anti-PD-L1, Atezolizumab) In Asymptomatic Myeloma; (NCT02784483); [Last Updated: 12 December 2016].	A1
237	NCT02788279	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Three-Arm, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab and Atezolizumab Monotherapy vs. Regorafenib in Patients With Previously Treated Unresectable Locally Advanced or Metastatic Colorectal Adenocarcinoma; (NCT02788279); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
238	NCT02792192	Hoffmann-La Roche; A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOLOGY OF ATEZOLIZUMAB ADMINISTERED WITH OR WITHOUT BACILLE CALMETTE-GUÉRIN IN PATIENTS WITH HIGH-RISK NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER; (NCT02792192); [Last Updated: 29 May 2017].	A1
239	NCT02794571	Genentech, Inc.; A Phase Ia/Ib Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of MTIG7192A as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Tumors; (NCT02794571); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
240	NCT02813785	Hoffmann-La Roche; 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 [IMpower210]; (NCT02813785); [Last Updated: 3 July 2017].	A7
241	NCT02814669	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib, Open-Label Study of the Safety and Tolerability of Atezolizumab in Combination With Radium-223 Dichloride in Patients With Castrate-Resistant Prostate Cancer Who Have Progressed Following Treatment With an Androgen Pathway Inhibitor; (NCT02814669); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
242	NCT02825940	Hoffmann-La Roche; A Phase I, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics and Safety of Atezolizumab Administered Intravenously as a Single Agent to Chinese Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02825940); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
243	NCT02839707	National Cancer Institute (NCI); A Randomized, Phase II/III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin and CTEP-Supplied	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Atezolizumab Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin/Bevacizumab and CTEP-Supplied Atezolizumab Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin/Bevacizumab in Platinum Resistant Ovarian Cancer; (NCT02839707); [Last Updated: 10 July 2017].	
244	NCT02844816	National Cancer Institute (NCI); Phase II Trial of Atezolizumab in BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer; (NCT02844816); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
245	NCT02846623	M.D. Anderson Cancer Center; Atezolizumab (PD-L1 mAb) in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib for Patients With Relapsed, Refractory or High-Risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL); (NCT02846623); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
246	NCT02848651	Genentech, Inc.; A Phase II Single-arm Study of Atezolizumab Monotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: Clinical Evaluation of Novel Blood-based Diagnostics; (NCT02848651); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
247	NCT02849496	National Cancer Institute (NCI); A Phase II Multiple-Arm, Open-Label, Randomized Study of PARP Inhibition (Veliparib; ABT-888) and Anti-PD-L1 Therapy (Atezolizumab; MPDL3280A) Either Alone or in Combination in Homologous DNA Repair (HDR) Deficient Triple Negative Breast Cancer (TNBC); (NCT02849496); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
248	NCT02862275	National Cancer Institute (NCI); A Pilot Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Following Adoptive Cell Transfer in Active Hematologic or Solid Tumor Malignancies; (NCT02862275); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
249	NCT02873195	Academic and Community Cancer Research United; BACCI: A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Capecitabine Bevacizumab Plus Atezolizumab Versus Capecitabine Bevacizumab Plus Placebo in Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer; (NCT02873195); [Last Updated: 3 April 2017].	A1
250	NCT02876224	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Cobimetinib In Combination With Bevacizumab and Immunotherapy When Administered in Patients With Gastrointestinal and Other Tumors; (NCT02876224); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
251	NCT02883062	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer (TNBC); (NCT02883062); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
252	NCT02891824	ARCAGY/ GINECO GROUP; A Randomized, Double-blinded, Phase III Study of Atezolizumab Versus Placebo in Patients With Late Relapse of Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer Treated by Platinum-based Chemotherapy and Bevacizumab; (NCT02891824); [Last Updated: 6 February 2017].	A1
253	NCT02892318	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study Evaluating the Safety and Pharmacology of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody)	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Administered in Combination With Immunomodulatory Agents in Patients With Acute Myeloid Leukemia; (NCT02892318); [Last Updated: 3 July 2017].	
254	NCT02902029	University Hospital, Essen; A Phase II, Open-label, Randomized-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of a Sequencing Schedule of Cobimetinib Plus Vemurafenib Followed by Immunotherapy With an Anti- PD-L1 Antibody Atezolizumab for the Treatment in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma; (NCT02902029); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
255	NCT02908672	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated BRAFV600 Mutation-Positive Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma; (NCT02908672); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
256	NCT02912559	National Cancer Institute (NCI); Randomized Trial of FOLFOX Alone or Combined With Atezolizumab as Adjuvant Therapy for Patients With Stage III Colon Cancer and Deficient DNA Mismatch Repair or Microsatellite Instability; (NCT02912559); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
257	NCT02914470	The Netherlands Cancer Institute; A Phase 1b to Assess the Safety and Tolerability of Carboplatin-cyclophosphamide Combined With Atezolizumab, an Antibody That Targets Programmed Death Ligand 1 (PD-L1), in Patients With Advanced Breast Cancer and Gynaecologic Cancer; (NCT02914470); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
258	NCT02921269	National Cancer Institute (NCI); A Phase 2 Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Bevacizumab in Patients With Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer; (NCT02921269); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
259	NCT02926833	Kite Pharma, Inc.; A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); (NCT02926833); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
260	NCT02927301	Genentech, Inc.; A Phase II, Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Patients With Stage IB, II, or IIIA Resectable and Untreated Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02927301); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
261	NCT02928406	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract; (NCT02928406); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
262	NCT02935361	University of Southern California; A Phase I/II Multicenter Study Combining Guadecitabine, a DNA Methyltransferase	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Inhibitor, With Atezolizumab, an Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Intermediate or High-Risk Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic Leukemia; (NCT02935361); [Last Updated: 6 February 2017].	
263	NCT02982694	Vall d'Hebron Institute of Oncology; A Phase II Open-label Study With the Anti-PD-L1 Atezolizumab Monoclonal Antibody in Combination With Bevacizumab in Patients With Advanced Chemotherapy Resistant Colorectal Cancer and MSI-like Molecular Signature; (NCT02982694); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
264	NCT02989584	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; A Pilot Safety Study and Single Arm Phase II Study of Gemcitabine and Cisplatin With Atezolizumab (MPDL3280A) in Patients With Metastatic and Muscle Invasive Bladder Cancer, Respectively; (NCT02989584); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
265	NCT02992912	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris; 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; (NCT02992912); [Last Updated: 29 May 2017].	A2
266	NCT02994576	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris; A Single-arm Phase 2 Study of Atezolizumab as Induction Therapy in Stage IB-IIIa Non N2 Resectable and Untreated Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT02994576); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
267	NCT02997228	National Cancer Institute (NCI); Colorectal Cancer Metastatic MSI-High Immuno-Therapy (COMMIT) Study: A Randomized Phase III Study of mFOLFOX6/Bevacizumab Combination Chemotherapy With or Without Atezolizumab or Atezolizumab Monotherapy in the First-Line Treatment of Patients With Microsatellite Instability-High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer; (NCT02997228); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
268	NCT03007719	Lawrence Fong; Functional Imaging of T-cell Activation With [18F]F-AraG in Bladder Cancer Patients Receiving Neoadjuvant or Standard of Care Atezolizumab; (NCT03007719); [Last Updated: 18 April 2017].	A1
269	NCT03013218	Alexo Therapeutics, Inc.; A Phase 1, Dose Escalation Study of ALX148 in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphoma; (NCT03013218); [Last Updated: 10 July 2017].	A2
270	NCT03014648	University of Pittsburgh; A Phase II Clinical Trial Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Patients Previously Treated With PD-1-directed Therapy; (NCT03014648); [Last Updated: 16 January 2017].	A1
271	NCT03016312	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of, Ineligibility for, or Refusal of a Taxane Regimen; (NCT03016312); [Last	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Updated: 3 July 2017].	
272	NCT03024216	University of Hawaii; Phase Ib Study Assessing Different Sequencing Regimens of Atezolizumab (Anti-PD-L1) and Sipuleucel-T in Patients Who Have Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer; (NCT03024216); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
273	NCT03024437	Roberto Pili; A Phase I/II Study to Evaluate the Safety, Pharmacodynamics and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Entinostat and Bevacizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma; (NCT03024437); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
274	NCT03024996	Hoffmann-La Roche; 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; (NCT03024996); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
275	NCT03038100	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Multicenter, Randomized, Study of Atezolizumab Versus Placebo Administered in Combination With Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab to Patients With Newly-Diagnosed Stage III or Stage IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer; (NCT03038100); [Last Updated: 18 April 2017].	A1
276	NCT03041311	G1 Therapeutics, Inc.; Phase 2 Study of Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib in Patients With Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer; (NCT03041311); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
277	NCT03059667	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique; A Randomized Non-comparative Phase II Study of Anti-PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or Chemotherapy as Second-line Therapy in Patients With Small Cell Lung Cancer (SCLC); (NCT03059667); [Last Updated: 21 March 2017].	A1
278	NCT03063762	Hoffmann-La Roche; An Open-Label, Multi-Center, Randomized, Dose-Escalation, Phase 1b Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Therapeutic Activity of RO6874281, in Combination With Atezolizumab ± Bevacizumab, Following Obinutuzumab Pre-Treatment, in Patients With Unresectable Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma; (NCT03063762); [Last Updated: 12 June 2017].	A1
279	NCT03073525	Gradalis, Inc.; A Randomized, Intra-patient Crossover, Safety, Biomarker and Anti-Tumor Activity Assessment of the Combination of Atezolizumab and Vigil in Patients With Advanced Gynecological Cancers; (NCT03073525); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
280	NCT03074513	M.D. Anderson Cancer Center; A Phase II, Single-Arm Open-Label Study Of The Combination Of Atezolizumab And Bevacizumab In Rare Solid Tumors; (NCT03074513); [Last Updated: 5 June 2017].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
281	NCT03087864	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA); PDL-1 Targeting in Resectable Oesophageal Cancer: a Phase II Feasibility Study of Atezolizumab and Chemoradiation.; (NCT03087864); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
282	NCT03093922	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Atezolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin As First-Line Treatment in Metastatic Urothelial Cancer: A Multicenter Randomized Phase II Study of Two Alternative Dosing Schedules; (NCT03093922); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
283	NCT03101280	Hoffmann-La Roche; A Phase IB Combination Study of Rucaparib (CO-338) and Atezolizumab (MPDL3280A) in Participants With Solid Tumors and Advanced Gynecologic Cancers, With a Focus on Ovarian Cancer; (NCT03101280); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
284	NCT03102242	Alliance Foundation Trials, LLC.; Phase II Trial of Induction Immunotherapy With Atezolizumab for Patients With Unresectable Stage IIIA and IIIB NSCLC Eligible for Chemoradiotherapy With Curative Intent.; (NCT03102242); [Last Updated: 29 May 2017].	A1
285	NCT03108131	M.D. Anderson Cancer Center; A Phase II, Open-label, Single-arm, Multi-cohort, Proof-of-principle Study to Investigate the Efficacy of Cobimetinib and Atezolizumab in Advanced Rare Tumors; (NCT03108131); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
286	NCT03115801	Weill Medical College of Cornell University; A Phase II Randomized Controlled Trial of Programmed Death - 1/Programmed Death Ligand-1(PD-1/PDL-1) Axis Blockade Versus PD-1/PDL-1 Axis Blockade Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary (Renal/Urothelial) Malignancies; (NCT03115801); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
287	NCT03120676	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; A Phase II Study of Atezolizumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma; (NCT03120676); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
288	NCT03123055	BioClin Therapeutics, Inc.; A Multi-Center, Single-Arm, Open-Label Phase 1b Study of a Novel FGFR3 Inhibitor (B-701) Combined With Atezolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Have Progressed Following Platinum-based Chemotherapy; (NCT03123055); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
289	NCT03125902	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Multicenter, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination With Paclitaxel Compared With Placebo With Paclitaxel for Patients With Previously Untreated Inoperable Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer; (NCT03125902); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
290	NCT03125928	Fox Chase Cancer Center; Single Arm, Phase IIA Clinical Trial Assessing The Safety And Efficacy of Atezolizumab in Combination With Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer;	A1



#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		(NCT03125928); [Last Updated: 19 June 2017].	
291	NCT03127007	Grand Hôpital de Charleroi; A Phase Ib/II Study to Evaluate Safety and Efficacy of Atezolizumab Combined With Radiochemotherapy in a Preoperative Setting for Patients With Localized Rectal Cancer; (NCT03127007); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
292	NCT03133390	New York University School of Medicine; A Randomized Phase II Trial of Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Cisplatin-ineligible Patients With Advanced/Unresectable Urothelial Cancer; (NCT03133390); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
293	NCT03138889	Nektar Therapeutics; A Phase 1b, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety and Preliminary Efficacy of NKTR 214 and Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT03138889); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
294	NCT03141684	National Cancer Institute (NCI); A Phase 2 Study of Anti-PD-L1 Antibody (Atezolizumab) in Alveolar Soft Part Sarcoma; (NCT03141684); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
295	NCT03147040	The Netherlands Cancer Institute; AssessinG Efficacy of Carboplatin and ATeZOlizumab in Metastatic Lobular Breast Cancer: GELATO-trial; (NCT03147040); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
296	NCT03148418	Hoffmann-La Roche; An Open-Label, Multicenter Extension Study in Patients Previously Enrolled in a Genentech- and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd-Sponsored Atezolizumab Study; (NCT03148418); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
297	NCT03154827	BioLineRx, Ltd.; A Phase Ib/II, Multicenter, Single Arm, Open-Label Study, To Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of the BL-8040 and Atezolizumab Combination for Maintenance Treatment in Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are 60 Years or Older - The BATTLE Study; (NCT03154827); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
298	NCT03158389	University Hospital Heidelberg; Umbrella Protocol for Phase I/IIa Trials of Molecularly Matched Targeted Therapies Plus Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Without MGMT Promoter Methylation: NCT Neuro Master Match - N <sup>2</sup> M <sup>2</sup> (NOA-18); (NCT03158389); [Last Updated: 29 May 2017].	A1
299	NCT03164993	Oslo University Hospital; ALICE: A Randomized Placebo-controlled Phase II Study Evaluating Atezolizumab Combined With Immunogenic Chemotherapy in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer; (NCT03164993); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
300	NCT03170960	Exelixis; A Phase 1b Dose-Escalation Study of Cabozantinib (XL184) Administered in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT03170960); [Last Updated: 12 June 2017].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
301	NCT03174197	M.D. Anderson Cancer Center; Phase I/II Study to Evaluate the Safety and Clinical Efficacy of Atezolizumab (aPDL1) in Combination With Temozolomide and Radiation in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM); (NCT03174197); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
302	NCT03175432	M.D. Anderson Cancer Center; Phase II Study of BEvacizumab in Combination With ATezolizumab in Patients With Untreated Melanoma Brain Metastases (BEAT-MBM); (NCT03175432); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
303	NCT03178552	Hoffmann-La Roche; 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); (NCT03178552); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
304	NCT03178851	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study Evaluating Cobimetinib Plus Atezolizumab in Patients With Advanced BRAF V600 Wild-Type Melanoma Who Have Progressed During or After Treatment With Anti-PD-1 Therapy; (NCT03178851); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
305	NCT03179943	Fox Chase Cancer Center; GU-114: Overcoming Atezolizumab Resistance With Epigenetic Therapy in Urothelial Cancer; (NCT03179943); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
306	NCT03181100	M.D. Anderson Cancer Center; Atezolizumab Combinations With Chemotherapy for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinomas; (NCT03181100); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
307	NCT03191786	Hoffmann-La Roche; 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; (NCT03191786); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
308	NCT03193190	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (Morpheus-Pancreatic Cancer); (NCT03193190); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
309	NCT03197935	Hoffmann-La Roche; A Phase III Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Neoadjuvant Anthracycline/Nab-Paclitaxel-Based Chemotherapy Compared With Placebo and Chemotherapy in Patients With Primary Invasive Triple-Negative Breast Cancer; (NCT03197935); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
310	NCT03201458	National Cancer Institute (NCI); A Randomized Phase 2 Study	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		of Atezolizumab in Combination With Cobimetinib Versus Atezolizumab Monotherapy in Participants With Unresectable Cholangiocarcinoma; (NCT03201458); [Last Updated: 10 July 2017].	
311	NCT03202316	M.D. Anderson Cancer Center; A Phase II Study of Triple Combination of Atezolizumab + Cobimetinib + Eribulin (ACE) in Patients With Chemotherapy Resistant Metastatic Inflammatory Breast Cancer; (NCT03202316); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
312	NCT03206047	National Cancer Institute (NCI); A Randomized Phase 2 Trial of Atezolizumab (MPDL3280A), SGI-110 and CDX-1401 Vaccine in Recurrent Ovarian Cancer; (NCT03206047); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
313	NCT03206203	Vanderbilt-Ingram Cancer Center; A Phase II Trial of Atezolizumab (Anti-PDL1) With Carboplatin in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer; (NCT03206203); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
314	NCT03208712	University of Michigan Cancer Center; Pilot Trial of Radium-223 and Atezolizumab in Patients With Urothelial Carcinoma With Bone Metastases Who Have Had Disease Progression After Platinum-Based Chemotherapy; (NCT03208712); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
315	PER-027-15	F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.; A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL + BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; (PER-027-15); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
316	PER-028-15	F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.; A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + NAB PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN + NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY-NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; (PER-028-15); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
EU-CTR			
317	2011-001422-23	Genentech Inc; A Phase I, Open Label, Dose Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Mpd13280a) Administered Intravenously as a Single Agent to Patients with Locally Advanced or Metasta; (2011-001422-23, PCD4989g)	A5
318	2013-000177-69	Genentech Inc.; A Phase Ii, Multicenter, Single-Arm Study of Mpd13280a in Patients with Pd-L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (2013-000177-69,	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		GO28625)	
319	2013-001142-34	F. Hoffmann-La Roche. Ltd.; A Phase Ii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mpdl3280a (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer A; (2013-001142-34, GO28753)	A2
320	2013-001484-23	BOOG Study Center; Biomarker discovery randomized phase Iib trial with carboplatin-cyclophosphamide versus Paclitaxel with or without atezolizumab as first-line treatment in advanced triple negative Breast cancer (Tr; (2013-001484-23, Triple-B)	A1
321	2013-003167-58	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Ii, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Administered as Monotherapy or in Combination with Bevacizumab Versus Sunitinib in Patients with Untreated Advanced Renal Cell Car; (2013-003167-58, WO29074)	A1
322	2013-003330-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase Ii, Multicenter, Single-Arm Study of Mpdl3280a in Patients with Pd L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (2013-003330-32, GO28754)	A5
323	2013-005486-39	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Ii, Multicenter, Single-Arm Study of Mpdl3280a in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer; (2013-005486-39, GO29293)	A1
324	2014-001017-61	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Multi-Centre Randomised Clinical Trial of Biomarker-Driven Maintenance Treatment for First-Line Metastatic Colorectal Cancer (Modul); (2014-001017-61, MO29112)	A1
325	2014-002230-32	F. Hoffman-La Roche Ltd. realizado en España por Roche Farma S.A.; A Multistage, Phase Ii, Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib in Combination with Paclitaxel as First-Line Treatment for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer; (2014-002230-32, WO29479)	A1
326	2014-002835-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation Phase Ib Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Therapeutic Activity of Ro7009789 (Cd40 Agonist) in Combination Wi; (2014-002835-32, BP29392)	A5
327	2014-003083-21	F. Hoffmann-La Roche Ltd; 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; (2014-003083-21, GO29431)	A1
328	2014-003106-33	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Mpdl3280a (Anti-Pdl1 Antibody) Compared with Gemcitabine+Cisplatin or Carboplatin for Pd-L1-Selected, Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Squamou; (2014-003106-33, GO29432)	A1
329	2014-003205-15	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-Based Chemoth; (2014-003205-15, GO29527)	
330	2014-003206-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd; 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 Chemot; (2014-003206-32, GO29537)	A1
331	2014-003207-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; 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+Paclitaxe; (2014-003207-30, GO29436)	A1
332	2014-003208-59	F. Hoffmann-La Roche Ltd; 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; (2014-003208-59, GO29437)	A1
333	2014-003231-19	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Chemotherapy in Patients with Locally Advanced or M; (2014-003231-19, GO29294)	A1
334	2014-004684-20	Roche Farma S.A en nombre de F. Hoffmann-La Roche LTD; A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (Anti-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATEDADVANCED RENAL CELL CARCINOMA; (2014-004684-20, WO29637)	A1
335	2014-004697-41	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Early-Phase, Multicenter, Open-Label Study of the Safety and Pharmacokinetics of Anti-Pd-L1 Antibody (Mpd13280a) in Pediatric and Young Adult Patients with Previously Treated Solid Tumors; (2014-004697-41, GO29664)	A5
336	2014-005017-23	Fondazione Michelangelo - Avanzamento dello studio e cura dei tumori; Neo-Adjuvant study with the PDL1-directed antibody in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab-paclitaxel and carboplatin; (2014-005017-23, FM-14-B02)	A1
337	2014-005490-37	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Nab-Paclitaxel Compared with Placebo with Nab-Paclitaxel for Patients with P; (2014-005490-37, WO29522)	A1
338	2014-005603-25	Roche Farma S.A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase Iii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study of Mpd13280a (Anti-Pd-L1 Antibody) Versus Observation as Adjuvant Therapy in Patients with Pd-L1-Selected, High Risk Muscle Invasive Bladder C; (2014-005603-25, WO29636)	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
339	2015-000269-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Open-Label, Multicohort, Phase Ii Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors; (2015-000269-30, MO29518)	A5
340	2015-000907-19	University Medical Center Groningen; MPDL3280A treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung, bladder and triple negative breast cancer after investigational imaging'; (2015-000907-19, ML29755)	A5
341	2015-001112-35	Queen Mary University of London; A phase II study investigating preoperative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder; (2015-001112-35, 010463QM)	A1
342	2015-002467-42	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of Atezolizumab in combination with obinutuzumab plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma; (2015-002467-42, BO29562)	A1
343	2015-003605-42	F. Hoffmann-La Roche Ltd; 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; (2015-003605-42, GO29438)	A1
344	2015-004189-27	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase Ii Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination with Atezolizumab or Atezolizumab-Placebo in Patients W; (2015-004189-27, WO30085)	A1
345	2015-004601-17	European Organisation For Research and Treatment of Cancer (EORTC); A phase II study of the anti-PDL1 antibody atezolizumab, bevacizumab and acetylsalicylic acid to investigate safety and efficacy of this combination in recurrent platinum-resistant ovarian, fallopi; (2015-004601-17, 1508-GCG)	A1
346	2015-004845-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and ritu; (2015-004845-25, BO29561)	A1
347	2015-004861-97	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase I/Iii, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide with or without Atezolizumab (Antipd-L1 Antibody) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Ce; (2015-004861-97, GO30081)	A1
348	2015-005007-86	Kite EU B.V.; 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); (2015-005007-86)	A1
349	2015-005097-37	University Hospital Essen; A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti; (2015-005097-37, ImmunoCobiVem_2015)	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
350	2015-005471-24	Arcagy-Gineco; A randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chem; (2015-005471-24, GINECO-OV236b)	A1
351	2016-000202-11	F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase III, open-label, multicenter, three-arm, randomized study to investigate the efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in patients wi; (2016-000202-11, GO30182)	A1
352	2016-000250-35	Roche Farma S.A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Gemcitabine/Carboplatin Versus Gemcitabine/Carboplatin Alone I; (2016-000250-35, WO30070)	A1
353	2016-001881-27	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma at high risk of developi; (2016-001881-27, WO39210)	A1
354	2016-002482-54	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase Iii, Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated Brafv600 M; (2016-002482-54, CO39262)	A1
355	2016-002579-83	Janssen-Cilag International NV; A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab Alone in Subjects with Previously Treated Advanced or Metastatic N; (2016-002579-83, 54767414LUC2001)	A3
356	2016-002625-11	F. Hoffman-La Roche Ltd.; An Open Label, Single Arm, Multicenter, Safety Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract; (2016-002625-11, MO29983)	A1
357	2016-003092-22	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase Iii, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate; (2016-003092-22, CO39385)	A1
358	2016-003795-49	Ifct; A randomized multicenter, open label, controlled and non-comparative phase II study of anti-PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung can; (2016-003795-49, IFCT-1603)	A1
359	2016-004024-29	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Multicenter, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Paclitaxel Compared with Placebo with Paclitaxel for Patients; (2016-004024-29, MO39196)	A1
360	2016-004165-58	Genentech Inc; A Phase Ii, Multicenter, Randomized, Placebo-	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Controlled, Double-Blind Study of Moxr0916 in Combination with Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone in Patients with Untreated Locally Advanced or Me; (2016-004165-58, GO39590)	
361	2016-004526-41	Grand hôpital de Charleroi; A PHASE Ib/II STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB COMBINED WITH RADIO-CHEMOTHERAPY IN A PREOPERATIVE SETTING FOR PATIENTS WITH LOCALIZED RECTAL CANCER (R-IMMUNE); (2016-004526-41, ONCOGHdC2015-02)	A1
362	2016-004744-11	Academic Medical Center; PDL-1 targeting in resectable oesophageal cancer: a phase IB feasibility study of Atezolizumab and chemoradiation (PERFECT); (2016-004744-11, PERFECT)	A1
363	2017-000358-20	G1 Therapeutics; Phase 2 Study of Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer; (2017-000358-20, G1T28-05)	A1
PharmNet.Bund			
364	2013-001142-34	F. Hoffmann-La Roche. Ltd.; 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; (2013-001142-34)	A2
365	2013-003167-58	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Ii, Randomized Study of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Administered as Monotherapy or in Combination with Bevacizumab Versus Sunitinib in Patients with Untreated Advanced Renal Cellcarcinoma; (2013-003167-58)	A1
366	2013-003330-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Ii, Multicenter, Single Arm Study of Mpd13280a in Patients with Pd L1 Positive Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer; (2013-003330-32)	A5
367	2013-005486-39	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Ii, Multicenter, Single Arm Study of Mpd13280a in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelialbladder Cancer; (2013-005486-39)	A1
368	2014-001017-61	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Multi Centre Randomised Clinical Trial of Biomarker Driven Maintenance Treatment for First Line Metastatic Colorectal Cancer (Modul); (2014-001017-61)	A1
369	2014-003083-21	F. Hoffmann-La Roche Ltd; 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 Forpd L1 Selected, Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Non Squamous or Squamous Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003083-21)	A1
370	2014-003106-33	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label, Randomized Study of Mpd13280a (Anti Pd11 Antibody)	A1



#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Compared with Gemcitabine+Cisplatin or Carboplatinfor Pd L1 Selected, Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Squamous Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003106-33)	
371	2014-003205-15	F. Hoffmann-La Roche Ltd; 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; (2014-003205-15)	A1
372	2014-003206-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd; 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; (2014-003206-32)	A1
373	2014-003207-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; 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 Naïve Patients with Stage Iv Non Squamous Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003207-30)	A1
374	2014-003208-59	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label, Multicenter, Randomized Studyevaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Mpd13280a,Anti Pd L1 Antibody) in Combination Withcarboplatin+Paclitaxel or Atezolizumab in Combination Withcarboplatin+Nab Paclitaxel Versuscarboplatin+Nab Paclitaxel in Chemotherapy Naive Patientswith Stage Iv Squamous Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003208-59)	A1
375	2014-003231-19	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Compared with Chemotherapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer after Failure with Platinum Containing Chemotherapy; (2014-003231-19)	A1
376	2014-004684-20	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A PHASE III, OPEN LABEL, RANDOMIZED STUDY OF Atezolizumab (Anti PD L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA; (2014-004684-20)	A1
377	2014-004697-41	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Early Phase, Multicenter, Open Label Study of the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Mpd13280a) in Pediatric and Young Adult Patients with Previously Treated Solid Tumors; (2014-004697-41)	A5
378	2014-005017-23	Fondazione Michelangelo Avanzamento dello studio e cura dei tumori; Neo Adjuvant study with the PDL1 directed antibody in Triple Negative, Early High Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab paclitaxel and	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		carboplatin; (2014-005017-23)	
379	2014-005490-37	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Placebo Controlled Study of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) in Combination with Nab Paclitaxel Compared with Placebo with Nab Paclitaxel for Patients with Previously Untreated Metastatic Triple Negative Breast Cancer; (2014-005490-37)	A1
380	2014-005603-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Versus Observation as Adjuvant Therapy in Patients with High Risk Muscle Invasive Urothelial Carcinoma after Surgical Resection; (2014-005603-25)	A1
381	2015-000269-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Open Label, Multicohort, Phase Ii Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors; (2015-000269-30)	A5
382	2015-001112-35	Queen Mary University of London; A phase II study investigating preoperative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder; (2015-001112-35)	A1
383	2015-004189-27	F. Hoffmann-La Roche Ltd; 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; (2015-004189-27)	A1
384	2015-004845-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and rituximab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma; (2015-004845-25)	A1
385	2015-004861-97	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase I/Iii, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide with or without Atezolizumab (Antipd L1 Antibody) in Patients with Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer; (2015-004861-97)	A1
386	2015-005007-86	Kite Pharma Inc.; 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); (2015-005007-86)	A1
387	2015-005097-37	University Hospital Essen; A phase II, multicenter, open label, randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti PD L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma Multizentrische, offene, randomisierte, klinische Prüfung der Phase II zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit einer sequentiellen Therapie mit Cobimetinib plus Vemurafenib gefolgt von einer	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Immuntherapie mit dem PD L1 Antikörper Atezolizumab zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom mit BRAFV600 Mutation; (2015-005097-37)	
388	2016-000202-11	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase III, open label, multicenter, three arm, randomized study to investigate the efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in patients with previously treated unresectable locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma; (2016-000202-11)	A1
389	2016-002482-54	F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase Iii, Double Blinded, Randomized, Placebo Controlled Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated Brafv600 Mutation Positive Patients with Metastatic or Unresectable Locally Advanced Melanoma; (2016-002482-54)	A1
390	2016-002625-11	F. Hoffman-La Roche Ltd.; An Open Label, Single Arm, Multicenter, Safety Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract; (2016-002625-11)	A1
391	2016-003092-22	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase Iii, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) in Combination with Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer after Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of, Ineligibility for, or Refusal of a Taxane Regimen; (2016-003092-22)	A1

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-96 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 4-96 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GO28915 (OAK)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel bei Patienten mit NSCLC nach Versagen einer vorherigen platinbasierten Chemotherapie.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, randomisierte, offene und aktivkontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen:</p> <p><u>Amendment 1, 10. Februar 2014:</u> Das Protokoll wurde aufgrund von Fragen durch EU Behörden geändert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Ausschlusskriterium für Patienten mit einem positiven HIV-Test wurde aktualisiert.</li> <li>• Das Timing zur Erhebung der Vitalzeichen mit den intravenösen Infusionen von MPDL3280A oder Docetaxel wurde geklärt und im gesamten Protokoll konsistent dargestellt.</li> </ul> <p><u>Amendment 2, 5. August 2014:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Vorgaben zur Behandlungsdauer mit Atezolizumab, um die Behandlung für Patienten zuzulassen, bis kein klinischer Nutzen mehr besteht; dementsprechend gelten die Zeiträume von 16-Zyklen- oder 12-Monats-Erstbehandlung, Follow-up und Re-Therapie nicht mehr.</li> <li>• Ein Ausschlusskriterium bezüglich des</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aus anderen klinischen Studien bekannten Tumor-PD-L1-Expressionsstatus wurde hinzugefügt, um eine natürliche Verteilung der Prävalenz der Expressionsstärke von PD-L1 zu gewährleisten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Angaben zu „PD-L1-positiv“ wurden durch „moderate oder hohe PD-L1-Expression (IHC2/3)“ und alle Angaben zu „PD-L1 negativ“ wurden durch „keine oder geringe PD-L1-Expression (IHC0/1)“ ersetzt.</li> </ul> <p><u>Amendment 3, 2. Dezember 2014:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die geplanten Subgruppenanalysen der PD-L1-Expressionen wurden geändert, um zusätzlich zu den IC Levels auch TC Levels zu berücksichtigen.</li> <li>• Die Fallzahl wurde von 850 auf 1.100 erhöht, um als ersten Schritt in der hierarchischen Testprozedur, das Testen von Patienten mit TC3 oder IC3 zu ermöglichen.</li> <li>• Der statistische Abschnitt wurde geändert, um das Verfahren zu ändern, welches den <math>\alpha</math>-Fehler kontrolliert.</li> </ul> <p><u>Amendment 4, 6. Oktober 2015:</u></p> <p>Die Aktualisierung der Investigator Broschüre zu Atezolizumab, schreibt strengere Vorgaben für das Management der immunbedingten Toxizität vor. Aufgrund des Updates wird das Management von immunbedingten unerwünschten Ereignissen angepasst.</p> <p><u>Amendment 5, 28. Januar 2016:</u></p> <p>Der statistische Abschnitt wurde geändert, um Änderungen der statistischen Testprozedur auf Basis der Primäranalyse der Studie GO28753 (POPLAR) widerzuspiegeln.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ursprünglich wurde die Studie GO28915 (OAK) für IC2/3 Patienten gepowert mit einer Fallzahl von 850. Die Daten der Studien GO28753 (POPLAR) und GO28625 (FIR) zeigten für Patienten mit TC3 oder IC3 den stärksten Behandlungsvorteil für OS, PFS und ORR. Infolgedessen wurde die Fallzahl der Studie angepasst, um mit einer vollen Power das Gesamtüberleben in der TC3 oder IC3 Subgruppe testen zu können (1.100 Patienten bis 1.300).</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammen mit externen Daten, einschließlich der Daten der Studie GO28753 (POPLAR) wird die Patientenzahl der Primäranalyse von 1.225 zu den ersten 850 randomisierten Patienten geändert. Diese Fallzahl liefert eine ausreichend große Power, um einen Vorteil des Gesamtüberlebens bei den ersten 850 randomisierten Patienten und der Subgruppe mit TC1/2/3 oder IC1/2/3, mit angemessenem Follow-up, feststellen zu können.</li> </ul> <p><u>Amendment 6, 7. Dezember 2016:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgrund des Vorteils im Gesamtüberleben in der primären Analyse der Studie GO28915 (OAK) und der Zulassung von Atezolizumab in den USA für Patienten mit NSCLC nach Versagen einer vorherigen platinbasierten Chemotherapie, wird Patienten im Docetaxel-Arm ein Crossover zu Atezolizumab erlaubt. Durch die Möglichkeit des Crossover wird sichergestellt, dass alle Patienten die Möglichkeit haben Atezolizumab zu erhalten. Hierzu müssen Patienten die Crossover Voraussetzungen erfüllen</li> <li>• Falls die Studie GO28915 (OAK) vom Sponsor beendet wird, erhalten die Patienten die Möglichkeit, an einer Erweiterungsstudie teilzunehmen, um weiterhin Zugang zu Docetaxel oder Atezolizumab zu erhalten. Die Definition des Endes der Studie und Abschnitte zum Zugang zu Atezolizumab und Docetaxel nach Beendigung der Studie wurden überarbeitet, um dies entsprechend wiederzugeben.</li> <li>• Auf der Grundlage der aktualisierten klinischen Daten der Halbwertszeit von Atezolizumab- von 27 Tagen wurden folgende Änderungen umgesetzt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der Zeitraum, in dem weibliche Patienten abstinent bleiben oder Empfängnisverhütung verwenden müssen sowie die Dauer des Follow-up zum Berichten von Schwangerschaften, wurden auf fünf Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation erweitert.</li> <li>○ Der Zeitraum, in dem die</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten sich einverstanden erklären müssen, keinen attenuierten Lebendimpfstoff zu erhalten, wurde von 90 Tagen bis fünf Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation erweitert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Vorgaben für Empfängnisverhütung für männliche Patienten und die Anforderungen zu Berichten hinsichtlich von Schwangerschaften für weibliche Partner von männlichen Patienten, Patienten wurden an die aktualisierten Verträglichkeitsinformationen von Atezolizumab angepasst.</li> <li>• Traditionelle pflanzliche Arzneimittel wurden aus der Liste der verbotenen Therapien entfernt und Textpassagen wurden hinzugefügt, um zu erklären, dass die gleichzeitige Anwendung von pflanzlichen Therapien nicht empfohlen ist, weil die Pharmakokinetik, das Verträglichkeitsprofil und potenzielle Wechselwirkungen in der Regel unbekannt sind. Die Verwendung von pflanzlichen Therapien für Patienten in der Studie ist nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt, sofern keine Wechselwirkungen mit einer Studienbehandlung bekannt sind.</li> <li>• Erläuterungen in Bezug auf die Meldung von Todesfällen nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer weiteren Tumortherapie. Nach diesem Zeitraum werden tödliche unerwünschte Ereignisse unabhängig von der Beziehung zur Studienmedikation gemeldet. Es erfolgten keine Änderungen bei der Datenerhebung.</li> <li>• Der medizinische Monitor hat sich geändert und ein Backup-Monitor wurde hinzugefügt. Die Kontaktinformationen wurden entsprechend aktualisiert.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung</li> <li>• Fähigkeit und Bereitschaft das Protokoll zu befolgen</li> <li>• Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Histologisch oder zytologisch dokumentiertes, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC;</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>pathologische Charakterisierung musste ausreichend sein, um Patienten mit Plattenepithel- oder nicht-Plattenepithel-Karzinom zu definieren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Repräsentative, Formalin-fixierte und in Paraffin eingebettete Tumorproben oder mindestens 15 ungefärbte Schnitte</li> <li>• Krankheitsprogression während oder im Anschluss an eine vorangegangene platinbasierte Chemotherapie für lokal fortgeschrittenes, nicht resezierbares/inoperables oder metastasiertes NSCLC oder Wiederauftreten der Krankheit innerhalb von sechs Monaten nach einer platinbasierten adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie oder einer Therapie mit kombinierten Methoden (z. B. Radiochemotherapie) mit kurativer Intention</li> <li>• Messbare Erkrankung nach den RECIST v1.1-Kriterien</li> <li>• ECOG-Performance Status von 0 oder 1</li> <li>• Lebenserwartung <math>\geq 12</math> Wochen</li> <li>• Adäquate hämatologische und Endorganfunktion definiert durch folgende Laborparameter; erhoben innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Studienbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ANC <math>\geq 1.500</math> Zellen/<math>\mu</math>l</li> <li>○ Leukozytenanzahl <math>&gt; 2.500/\mu</math>l und <math>&lt; 15.000/\mu</math>l</li> <li>○ Lymphozytenanzahl <math>\geq 500/\mu</math>l</li> <li>○ Serum Albumin <math>\geq 2,5</math> g/dl</li> <li>○ Thrombozytenzahl <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>○ Hämoglobin <math>\geq 9,0</math> g/dl</li> <li>○ Leberfunktionstest mit einem der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AST und ALT <math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math> mit normaler alkalischer Phosphatase oder AST und ALT <math>1,5 \times \text{ULN}</math> in Verbindung mit alkalischer Phosphatase <math>&gt; 2,5 \times \text{ULN}</math></li> <li>▪ Serum Bilirubin <math>\leq 1,0 \times \text{ULN}</math></li> <li>▪ INR und aPTT</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p style="text-align: right;"><math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kreatinin-Clearance <math>\geq 30</math> ml/min auf Basis der CKD-EPI Formel</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einwilligung von gebärfähigen Frauen und männlichen Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen, eine hocheffektive Art der Verhütung bis sechs Monate nach Behandlungsende mit Atezolizumab zu verwenden</li> <li>• Patienten mussten sich von allen akuten Toxizitäten durch vorangegangene Therapien erholt haben, ausgenommen Alopezie</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive oder unbehandelte ZNS-Metastasen bestimmt durch Computertomografie- oder Magnetresonanztomografie-Untersuchungen während des Screenings und durch frühere radiografische Untersuchungen</li> <li>• Patienten mit einer in der Vergangenheit behandelten asymptomatischen ZNS-Metastase waren geeignet, falls sie alle der folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nachweisbare Erkrankung außerhalb des ZNS</li> <li>○ Metastasen dürfen nur supratentoriell vorkommen (also keine Metastasen in Mittelhirn, Brücke, Kleinhirn, Medulla oder Rückenmark)</li> <li>○ Keine intrakraniellen Blutungen in der Vergangenheit</li> <li>○ Keine Notwendigkeit einer Therapie der ZNS-Erkrankung mit Kortikosteroiden; eine stabile Antikonvulsiva-Therapie war erlaubt</li> <li>○ Keine stereotaktische Bestrahlung innerhalb von sieben Tagen oder Bestrahlung des gesamten Gehirns innerhalb von 14 Tagen vor dem ersten Tag von Zyklus 1</li> <li>○ Kein Nachweis eines zwischenzeitlichen Progresses zwischen Vollendung der ZNS-gerichteten Therapie und der radiologischen Untersuchung</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p style="text-align: center;">beim Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückenmarkskompression welche nicht durch Operation und/oder Strahlung behandelt wurde oder zuvor diagnostizierte und behandelte Rückenmarkskompression ohne Beleg, dass die Krankheit klinisch stabil für <math>\geq 2</math> Wochen vor der Randomisierung war</li> <li>• Leptomeningeale Erkrankung</li> <li>• Unkontrollierter Pleuraerguss, Herzbeutelerguss oder Aszites der wiederholte Drainagen nötig macht</li> <li>• Unkontrollierter Tumorschmerz <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten die Schmerzmittel benötigen, müssen bei Studieneintritt eine stabile Behandlung erhalten</li> <li>○ Symptomatische Erkrankungen, die für palliative Strahlungstherapie geeignet sind (z. B. Knochenmetastasen), mussten vor Studieneinschluss behandelt werden</li> <li>○ Asymptomatische metastatische Erkrankungen, deren weiteres Wachstum funktionale Störungen oder hartnäckige Schmerzen hervorrufen könnten (z. B. Epiduralmetastasen, die im Moment keine Kompression des Rückenmarks verursachen), mussten, soweit sie dafür geeignet waren, vor Studieneinschluss für eine lokoregionale Therapie in Betracht gezogen werden</li> </ul> </li> <li>• Unkontrollierte Hyperkalzämie oder symptomatische Hyperkalzämie, welche die weitere Anwendung einer Bisphosphonat-Therapie oder Denosumab erfordert <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die eine Bisphosphonat-Therapie oder Denosumab erhalten haben, um skelettassoziierten Ereignissen vorzubeugen und die in der Vergangenheit keine klinisch signifikante Hyperkalzämie hatten, waren geeignet</li> <li>○ Patienten die Denosumab vor der Behandlung erhielten, mussten geeignet und gewillt sein, dessen Verwendung</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einzustellen und Denosumab während der Studie durch Bisphosphonate zu ersetzen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Malignome als NSCLC innerhalb von fünf Jahren vor Randomisierung, mit Ausnahme derjenigen, die ein vernachlässigbares Risiko für Metastasen oder Tod haben und die mit einem zu erwartenden kurativen Ausgang behandelt wurden</li> <li>• Schwangere und stillende Frauen</li> <li>• Hinweise auf eine bedeutsame unkontrollierte Begleiterkrankung, welche die Einhaltung des Studienprotokolls oder die Ergebnisse beeinflussen könnte einschließlich bedeutsame Lebererkrankung (wie z. B. Zirrhose, unkontrollierte schwere Anfälle oder Vena Cava superior Syndrom)</li> <li>• Signifikante kardiovaskuläre Erkrankung wie z. B. eine Herzerkrankung nach der New York Heart Association (der Klasse II oder höher), Myokardinfarkt innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung, instabile Arrhythmien oder instabile Angina pectoris</li> <li>• Schwere Infektionen innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung einschließlich, aber nicht beschränkt auf Hospitalisierung wegen Komplikationen einer Infektion, Bakteriämie oder schweren Lungenentzündung</li> <li>• Erhalt von Antibiotika (oral oder intravenös) innerhalb von zwei Wochen vor Randomisierung (prophylaktische Antibiotika, z. B. vorbeugend gegen eine Harnwegsinfektion oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung, waren erlaubt)</li> <li>• Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung oder zu erwartender größerer chirurgischer Eingriff während der Studie außer zu diagnostischen Zwecken</li> <li>• Unfähigkeit, eine der Sprachen, in denen die Fragebögen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 zur Verfügung stehen, zu verstehen</li> <li>• Vorbehandlung mit Docetaxel</li> <li>• Vorgeschichte einer schweren Überempfindlichkeit gegenüber Docetaxel oder anderen Arzneimitteln mit Polysorbat 80</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Periphere Neuropathie Grad <math>\geq 2</math> definiert durch die NCI-CTCAE v4.0 Kriterien</li> <li>• Unfähigkeit den Gebrauch von starken Cytochrom P450 3A4 Inhibitoren einzustellen, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf, Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin oder Voriconazol</li> <li>• Vorgeschichte von schwerer allergischer, anaphylaktischer oder anderer überempfindlicher Reaktionen gegenüber chimären oder humanisierten Antikörpern oder Fusionsproteinen</li> <li>• Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber Produkten, die aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters gewonnen werden, oder anderen Komponenten von Atezolizumab</li> <li>• Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Myasthenia gravis, Myositis, Autoimmunhepatitis, systemischen Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankung, Gefäßthrombose assoziiert mit Antiphospholipid-Syndrom, Wegenersche Granulomatose, Sjögren-Syndrom, Guillain-Barre-Syndrom, multiple Sklerose, Vaskulitis oder Glomerulonephritis (Patienten mit einer Vorgeschichte einer Autoimmun-Hypothyreoidismus, die mit Schilddrüsen-Hormonersatz stabil behandelt werden, und Patienten mit einem kontrollierten Diabetes mellitus Typ-1, die mit einem Insulin-Regime stabil behandelt werden, können an der Studie teilnehmen)</li> <li>• Patienten mit vorheriger Knochenmarks- oder Organtransplantation</li> <li>• Bekannter PD-L1-Status des Tumors aus einer anderen klinischen Studie (z. B. sind Patienten, deren PD-L1-Status im Rahmen des Screenings für eine andere Studie mit anti-PD-1- oder anti-PD-L1-Antikörpern erhoben wurde, die aber für die Studie nicht geeignet waren, ausgeschlossen)</li> <li>• Vorgeschichte einer idiopathischen pulmonalen Fibrose (einschließlich Pneumonitis), medikamenteninduzierte Pneumonitis, organisierende Pneumonie</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(z. B. Bronchiolitis obliterans) oder dem Nachweis einer aktiven Pneumonitis im Brust-Computertomografie beim Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgeschichte einer idiopathischen pulmonalen Fibrose (einschließlich Pneumonitis), medikamenteninduzierte Pneumonitis, organisierende Pneumonie (z. B. Bronchiolitis obliterans) oder dem Nachweis einer aktiven Pneumonitis beim Screening</li> <li>• Positiver HIV-Test</li> <li>• Patienten mit aktiver Hepatitis-B oder Hepatitis-C Infektion</li> <li>• Aktive Tuberkulose</li> <li>• Verabreichung eines abgeschwächten Lebendimpfstoffs innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung oder die Erwartung, dass eine solche Impfung während der Studie erforderlich ist</li> <li>• Vorbehandlung mit CD137-Agonisten, anti-CTLA4, anti-PD-1-, anti-PD-1- oder anti-PD-L1-Antikörpern oder zielgerichteten Substanzen</li> <li>• Die Behandlung mit systemischen immunstimulatorischen Arzneimitteln (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Interferone oder Interleukin-2) innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung oder der fünffachen Halbwertszeit des Medikaments, je nachdem, was kürzer ist</li> <li>• Die Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder anderen systemischen immunsuppressiven Medikamenten (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Prednison, Dexamethason, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid und anti-TNF-Substanzen) innerhalb von zwei Wochen vor Randomisierung oder eine erwartete Notwendigkeit für eine systemische immunsuppressive Behandlung</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	194 Studienzentren in 31 Ländern: USA (55), Frankreich (20), Spanien (10), Japan (16), Deutschland (9), Korea (6), Italien (12), Polen (5), Vereinigtes Königreich (8), Türkei (2), Ungarn (4), Chile (3), Neuseeland (3), Thailand (3), Norwegen (1), Kanada (4), Taiwan (4), Schweiz (3), Portugal (3), Finnland (3), Niederlande (3), Ukraine (3), Griechenland (2), Österreich (3), Russland (2), Serbien (2), Brasilien (1), Guatemala (1),

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Argentinien (1), Panama (1), Schweden (1)</p> <p><u>Atezolizumab-Arm:</u> 1.200 mg (15 mg/kg) Atezolizumab intravenös verabreicht alle 21 (±3) Tage. Vor Erhalt der ersten Atezolizumab Dosis war keine Prämedikation erlaubt. Ab Zyklus ≥2 war auf Anweisung des behandelnden Arztes eine Prämedikation möglich.</p> <p><u>Docetaxel-Arm:</u> Prämedikation mit einem Steroid (z. B. Dexamethason) entsprechend lokalem Label. Anfangsdosis von 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel intravenös verabreicht alle drei Wochen. Modifikation der Dosierung nach lokalem Label. Ab Amendment 6 war ein Crossover zu Atezolizumab erlaubt</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel anhand des OS. Der Vergleich erfolgt für die PD-L1-Subgruppe und die ITT-Population. Die primäre Analyse des OS der primären Analysepopulation wird zu dem primären Analysezeitpunkt durchgeführt und die sekundäre Analyse der sekundären Analysepopulation zum sekundären Analysezeitpunkt.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel anhand der ORR, der DOR und des PFS.</li> </ul> <p><u>Weitere Zielkriterien (Verträglichkeit, PK, PRO, explorativ):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Verträglichkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel</li> <li>• Bewertung des Auftretens von anti-therapeutischen Antikörpern gegen Atezolizumab und Untersuchung eines potenziellen Zusammenhangs zwischen dem immunogenen Ansprechen und der PK, Verträglichkeit und Wirksamkeit</li> <li>• Charakterisierung der PK von Atezolizumab</li> <li>• Bewertung von PRO (EORTC QLQ-C30,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>QLQ-LC13 und EQ-5D-3L) zu Studienvsiste und nach Progress</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung (TTD) für die Lungen-Symptomskalen Husten, Dyspnoe (Einzel-Item und Multi-Item Subskalen), Schmerzen (Brust) und Schmerzen (Arm/Schulter) gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 und dem Lungenkarzinommodul QLQ-LC13</li> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von Atezolizumab anhand des ORR, DOR und PFS durch modifizierte RECIST Kriterien im Atezolizumab-Arm</li> <li>• Untersuchung der Wirksamkeit von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel anhand der Dauer des Tumoransprechens für alle randomisierten Patienten</li> <li>• Bewertung des Zusammenhangs zwischen Expression von der PD-L1 in Tumorgewebe und Blut und der Wirksamkeit</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die primäre Analysepopulation für das ORR wurde geändert, um alle randomisierten Patienten zu erfassen, unabhängig davon, ob sie eine messbare Krankheit zu Baseline hatten. Unterstützend wird eine Analyse der Patienten mit messbarer Erkrankung zu Baseline für die PP-Population durchgeführt.</li> <li>• Für explorative Zwecke wurden zusätzliche deskriptive Statistiken für Patienten nach Krankheitsprogression, welche mindestens eine Dosis Atezolizumab nach der ersten Progression erhalten hatten, erstellt. Für Patienten nach Krankheitsprogression, welche mindestens eine Dosis Atezolizumab nach der ersten Progression erhalten hatten, wurden die unerwünschten Ereignisse vor und nach Progression untersucht.</li> <li>• Aufgrund der längeren Behandlungsdauer der Patienten im Atezolizumab-Arm im Vergleich zum Docetaxel-Arm wird die Inzidenzrate für unerwünschte Ereignisse, die <math>\geq 5\%</math> häufiger im Atezolizumab-Arm auftreten, berechnet.</li> <li>• Für die PRO-Daten wurden zusätzliche Analysen durchgeführt, um die Schwere und Veränderung der Brustschmerzen zum Zeitpunkt der radiologisch</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		festgestellten Krankheitsprogression, der letzten Dosis der Studienmedikation und zum Zeitpunkt des Studienabbruchs zu erfassen und um den Vorteil von Atezolizumab für die beobachtete Zeit bis zur Verschlechterung der Brustschmerz-Symptomskala besser zu verstehen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Studie wurde zunächst mit dem Einschluss von 850 Patienten geplant. Es wurde erwartet, dass 255 Patienten mit IC2 oder IC3 und 425 Patienten mit IC1/2/3-Patienten teilnehmen.</li> <li>• Aufgrund der Zwischenanalyse der Phase-II-Studie GO28753 (POPLAR), in der sich für Patienten mit TC3 oder IC3 der größte Behandlungsvorteil des Gesamtüberlebens zeigte wurde die Patientenzahl auf ungefähr 1.100 (maximal 1.300) erhöht, um sicherzustellen, dass mit einer angenommenen Prävalenz von 20% der TC3- bzw. IC3-Subgruppe mindestens 220 Patienten mit TC3 oder IC3 teilnehmen.</li> <li>• Die primäre Analyse der Studie GO28753 (POPLAR) zeigte einen Vorteil im OS, der nicht auf die TC3- oder IC3-Subgruppe begrenzt ist. Mit den Ergebnissen der GO28753 (POPLAR) Studie als Basis für die Annahmen zur Fallzahlbestimmung, ergibt sich eine volle Power für die Bewertung des OS mit weniger als 1.225 Patienten. Daher wird die primäre Analyse des OS mit der primären Analysepopulation der ersten 850 randomisierten Patienten zu dem primären Analysezeitpunkt durchgeführt. Das aus der primären Analyse übrig bleibende Signifikanzniveau <math>\alpha</math> wird für die sekundäre Analyse des OS der sekundären Analysepopulation der 1.225 randomisierten ITT-Patienten zum sekundären Analysezeitpunkt verwendet.</li> <li>• Für die Kontrolle der Typ-I-Fehlerrate der Analyse des OS erfolgt in der primären und sekundären Analysepopulation eine Aufteilung des Signifikanzniveaus <math>\alpha</math> zwischen der ITT-Population und der TC1/2/3- oder IC1/2/3-Subgruppe der primären Analysepopulation. Das übrig bleibende <math>\alpha</math> wird hierarchisch an die sekundäre</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analysepopulation der 1.225 ITT-Patienten und deren PD-L1-Subgruppen weitergegeben. Die ersten Tests des OS werden mit einem 3%-Signifikanzniveau <math>\alpha</math> für die ITT-Population und einem 2%-Signifikanzniveau <math>\alpha</math> für die TC1/2/3- oder IC1/2/3-Subgruppe der 850 Patienten der primären Analysepopulation durchgeführt. Falls irgendeine dieser beiden Hypothesen abgelehnt wird, wird das verbleibende Signifikanzniveau aufgeteilt zwischen der ITT-Population und der TC1/2/3- oder IC1/2/3-Subgruppe der 1.225 Patienten der sekundären Analysepopulation. Das weitere verbleibende Signifikanzniveau wird zuerst aufgeteilt zwischen der TC2/3- oder IC2/3-Subgruppe in der sekundären Analysepopulation der 1.225 Patienten und danach zwischen der TC3- oder IC3-Subgruppe der sekundären Analysepopulation.</p> <p>Die Power und die 95%-KI für das OS basieren auf folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereigniszeiten sind exponentiell verteilt</li> <li>• Eine 24-monatige Drop-out-Rate von 7,5% in beiden Behandlungsarmen</li> <li>• Mehr als 95% Power für die primäre Analyse des OS und &gt;80% Power für die sekundäre Analyse des OS</li> <li>• Medianes OS für die ITT-Population und die PD-L1-Subgruppe ist im Kontrollarm 10 Monate</li> <li>• 65% Prävalenz für TC1/2/3 oder IC1/2/3</li> </ul>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es ist keine Zwischenanalyse der Wirksamkeit geplant. Ein unabhängiges Data Monitoring Committee untersucht regelmäßig die Verträglichkeit.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive Web/Voice Response System (IxRS)
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die permutierte Block-Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 und wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen (vier Kategorien: IC0, IC1, IC2 und IC3)</li> <li>• Anzahl vorheriger Chemotherapien (1 vs. 2)</li> <li>• Histologie (nicht-Plattenepithel vs.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Plattenepithel)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Nach der Einwilligungserklärung erfolgte die Zuteilung einer individuellen Patientenummer und anschließend die Zuteilung per IxRS.
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?	IxRS durch Bracket (USA)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet, offene Studie b) nicht verblindet, offene Studie c) nicht verblindet, offene Studie
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Analysepopulationen</b></p> <p><u>Primäre Analysepopulation:</u> Die ersten 850 randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie die Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen). Die Analyse erfolgte entsprechend der im Zuge der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe.</p> <p>Innerhalb der primären Analysepopulation sind die PD-L1-Expressions-Subgruppen TC1/2/3 oder IC1/2/3 definiert als die ersten 850 ITT-Patienten mit dem entsprechenden PD-L1-Expressionsstatus. Die Bestimmung des PD-L1-Expressionsstatus erfolgt vor dem primären Analysezeitpunkt.</p> <p><u>Sekundäre Analysepopulation:</u> Alle 1.225 randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie die Studienbehandlung erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der im Zuge der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe.</p> <p>Innerhalb der sekundären Analysepopulation sind die Subgruppen der PD-L1-Expression TC1/2/3 oder IC1/2/3 definiert als die ersten 1-225 ITT-Patienten mit dem entsprechenden PD-L1-Expressionsstatus. Die Bestimmung</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>des PD-L1-Expressionsstatus erfolgt vor dem primären Analysezeitpunkt.</p> <p><u>Safety-Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation.</p> <p><u>PK-Population</u> Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und zu welchen valide PK-Messungen vorlagen.</p> <p><b>Fehlende Werte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das OS für Patienten, zu welchen kein Wert nach Baseline vorlag und bei denen kein Ereignis eintrat, wurden am Tag der Randomisierung plus einen Tag zensiert.</li> <li>• Das PFS für Patienten, zu welchen kein Wert nach Baseline vorlag und bei denen kein Ereignis eintrat, wurden am Tag der Randomisierung plus einen Tag zensiert. Für die US-Zulassungsbehörde, gibt es eine weitere Zensierungsregel für fehlende Tumorbewertungen. Daten für Patienten mit einem PFS-Ereignis, die bei zwei oder mehr geplanten Tumorbewertungen unmittelbar vor dem PFS-Ereignis gefehlt haben, werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung vor der fehlenden Visite zensiert</li> <li>• Hinsichtlich der ORR wurden randomisierte Patienten, für die nach Baseline keine Tumorbewertung durchgeführt wurde, als Non-Responder gewertet.</li> <li>• Für Patienten, die noch am Leben waren und nach dem Erreichen eines Ansprechens keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurde die DOR auf den Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor dem Datenschnitt zensiert. Falls nachdem ersten objektiven Ansprechen keine Tumorbewertung durchgeführt wurde, ergab sich für den Zensierungszeitpunkt der Zeitpunkt des objektiven Ansprechens plus einen Tag.</li> <li>• Die TIR für Non-Responder wird als Ereignis gewertet und ist definiert als der Tag der Randomisierung plus einen Tag.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für Responder entspricht die TIR der DOR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die TTD für Patienten, zu welchen kein Wert nach Baseline vorlag, wurde am Tag der Randomisierung plus einen Tag zensiert.</li> </ul> <p><b>Wirksamkeitsanalyse</b></p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Tod durch jegliche Ursache. Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren, wurde zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patient nachweislich am Leben war. Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, zu denen nach Baseline keine Überlebensdaten vorlagen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung plus einen Tag zensiert. Die Analyse des OS findet für die primäre Population zum primären Analysezeitpunkt und für die sekundäre Population zum sekundären Analysezeitpunkt statt.</li> <li>• Der Behandlungsunterschied wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test mit zweiseitigem Signifikanzniveau, welches mit einer hierarchischen Testprozedur bestimmt wurde, untersucht. Für die IHC Subgruppen erfolgte eine unstratifizierte Analyse. Die Kaplan-Meier Methode wurde benutzt um das mediane Gesamtüberleben in jedem Behandlungsarm zu beurteilen und Überlebenskurven zu erstellen.</li> <li>• Die Brookmeyer-Crowley Methode wurde verwendet um das 95%-KI für das mediane Gesamtüberleben in jedem Behandlungsarm zu berechnen.</li> <li>• Das Hazard-Ratio wurde durch ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell bestimmt.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Analyse des PFS und der ORR findet für die primäre Analysepopulation zum primären Analysezeitpunkt und für die sekundäre Analysepopulation zum sekundären Analysezeitpunkt statt.</li> <li>• PFS wurde definiert als die Zeit zwischen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat. Das Prüfarzt-beurteilte PFS wurde anhand der RECIST v1.1 Kriterien bestimmt. Die Dauer des PFS war der Zeitpunkt des Ereignisses oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die ORR war definiert als der Anteil an Patienten mit CR oder PR. Die Beurteilung erfolgte durch den Prüfarzt mittels RECIST v1.1. Patienten, die diesen Kriterien nicht entsprachen und Patienten, für die nach Baseline keine Tumorbeurteilung durchgeführt wurde, wurden als Non-Responder gewertet. Die ORR in den Behandlungsgruppen wurde mittels Mantel-Haenszel Test verglichen. Für die Berechnung des 95%-KI erfolgte eine Approximation der Binomialverteilung durch die Normalverteilung. Für die Berechnung der 95%-KI des Schätzers der ORR wurde die Clopper-Pearson-Methode verwendet.</li> <li>• Die DOR wurde nur für jene Patienten berechnet, die ein objektives Ansprechen (CR oder PR) aufwiesen. Sie ist definiert als Zeit zwischen dem ersten Auftreten eines nachgewiesenen objektiven Ansprechens (CR oder PR) und einer Krankheitsprogression (Prüfarzt-Einschätzung mittels RECIST v1.1) oder dem Tod durch jegliche Ursache. Für Patienten, die noch am Leben waren und nach dem Erreichen eines Ansprechens keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurde die DOR auf den Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor dem Datenschnitt zensiert. Es wurden die Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane DOR sowie das 95%-KI der beiden Behandlungsarme berechnet.</li> </ul> <p><u>Weitere Endpunkte:</u> Die Analyse der explorativen Endpunkte ausgenommen der Biomarker Analyse findet für die PP-Population zum primären Analysezeitpunkt statt. Die Biomarker Analyse findet zum sekundären Analysezeitpunkt statt.</p>

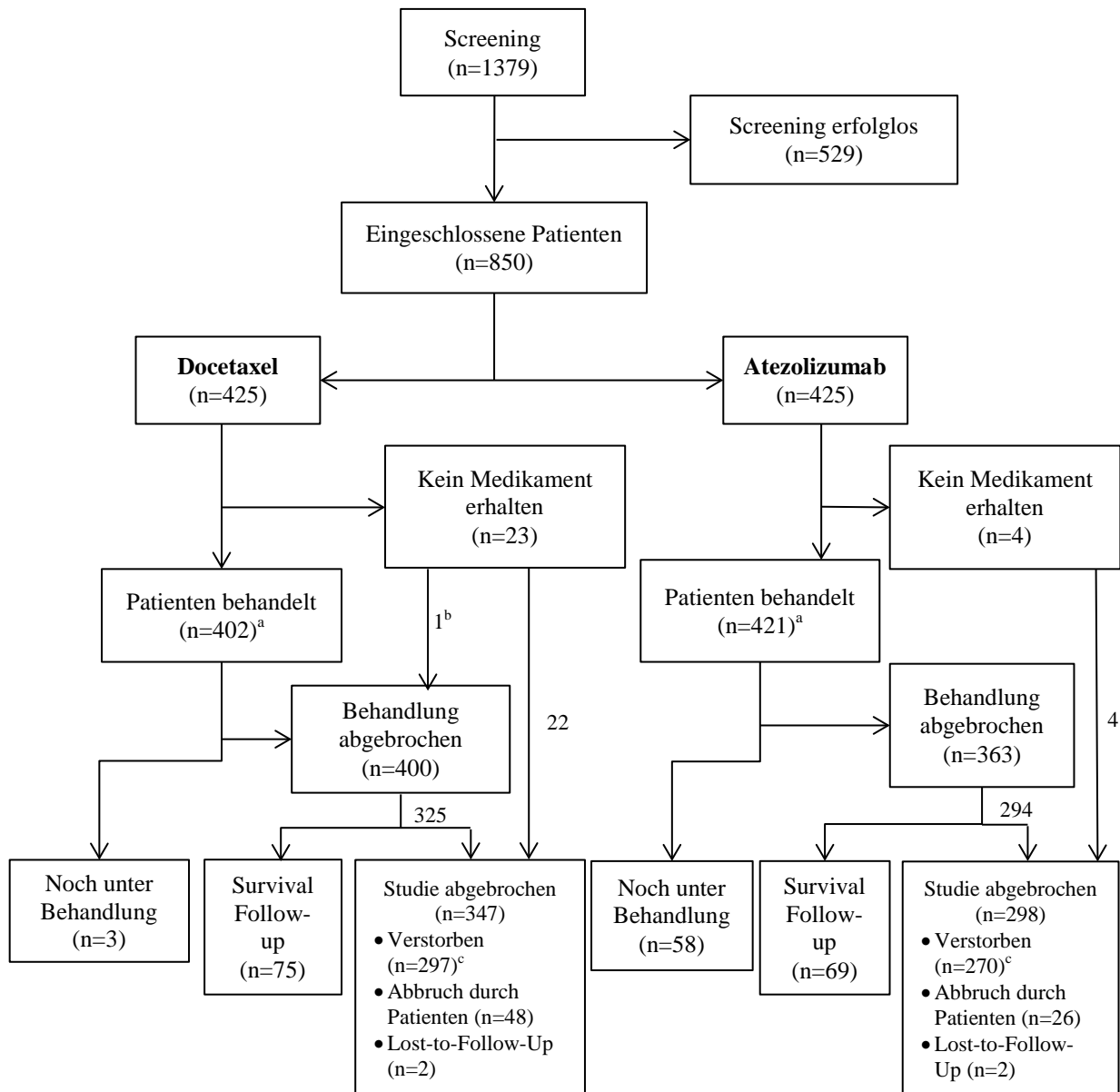
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• DCR</li> <li>• TIR</li> <li>• PFS, ORR, DOR im Atezolizumab-Arm mittels modifizierter RECIST (v1.1) Kriterien</li> <li>• Landmark-Analyse</li> <li>• Bewertung von nicht-proportionalen Hazards</li> <li>• Biomarker-Analyse</li> </ul> <p><u>PRO:</u> Die Analyse der patientenberichteten Endpunkte findet für die primäre Analysepopulation zum primären Analysezeitpunkt statt. Die Erhebung des EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 und des EQ-5D-3L fand zur Studiervisite und nach Progression statt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der EORTC QLQ-C30 wurde für Patienten evaluiert, die mindestens einen Wert zu und nach Baseline aufwiesen, sodass ein Score berechenbar ist. Die Ergebnisse der EORTC QLQ-C30 Scores zur Baseline und die Veränderung des Scores ab Baseline wurden deskriptiv dargestellt.</li> <li>• Das Lungenkarzinommodul EORTC QLQ-LC13</li> <li>• TTD für den EORTC QLQ-LC13</li> <li>• Der EQ-5D-3L ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Er wurde für Patienten evaluiert, die mindestens einen Wert zu und nach Baseline aufwiesen, sodass ein Score berechenbar ist. Die Ergebnisse sind Teil eines separaten Berichts.</li> </ul> <p><b>Verträglichkeit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> <li>• Studienabbruch aufgrund unerwünschter</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigste unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</li> <li>• Immunbedingte unerwünschte Ereignisse</li> </ul> <p>Deskriptive Analysen beinhalten bei stetigen Daten den Mittelwert, die Standardabweichung, den Median, das Maximum und Minimum und die Anzahl der Patienten. Bei diskreten Daten werden die Anzahl der Patienten, die Häufigkeiten und Prozentzahlen dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden Subgruppenanalysen basierend auf dem ITT-Set berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Ethnie</li> <li>• PD-L1-Expression</li> <li>• ECOG-Performance Status</li> <li>• Anzahl vorherige Chemotherapien</li> <li>• Histologie</li> <li>• Raucherstatus</li> <li>• EGFR-Mutationsstatus</li> </ul>
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>Docetaxel-Arm:</u></p> <p>a) 425 b) 402 c) 425</p> <p><u>Atezolizumab-Arm:</u></p> <p>a) 425 b) 421 c) 425</p>
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	<p>Randomisierung erster Patient: 11. März 2014</p> <p>Datenschnitt der primären Analyse: 7. Juli 2016</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie noch laufend
<p><sup>a</sup> nach CONSORT 2010.</p> <p>ALT: Alaninaminotransferase, ANC: Gesamtzahl Neutrophile Granulozyten, aPTT: Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit, AST: Aspartataminotransferase, CD137: Cluster of Differentiation 137, CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CR: Vollständiges Tumoransprechen, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTLA4: Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen 4, DCR: Krankheitskontrollrate, DOR: Dauer des Ansprechens, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30, EORTC QLQ-LC13: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Module, EQ-5D-3L: EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen, HIV: Humanes Immundefizienzvirus, IC: Immunzellen, IHC: Immunhistochemie, INR: International Normalized Ratio, ITT: Intention To Treat, IxRS: Interactive Web/Voice Response System, KI: Konfidenzintervall, NCI: National Cancer Insitute, NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ORR: Objektive Ansprechrte, OS: Gesamtüberleben, PD-1: Programmed Death-1, PD-L1: Programmed Death-Ligand 1, PFS: Progressionsfreies Überleben, PK: Pharmakokinetik, PP: Per-Protocol, PR: Partielles Tumoransprechen, PRO: Patient Reported Outcome, RECIST: Interactive Web/Voice Response System, TC: Tumorzellen, TIR: Zeitspanne des Ansprechens, TNF-alpha: Tumornekrosefaktor alpha, TTD: Zeit bis Verschlechterung, TTOR: Zeit bis zum Auftreten eines Tumoransprechens, ULN: Oberer Normwert, ZNS: Zentrales Nervensystem</p>		

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



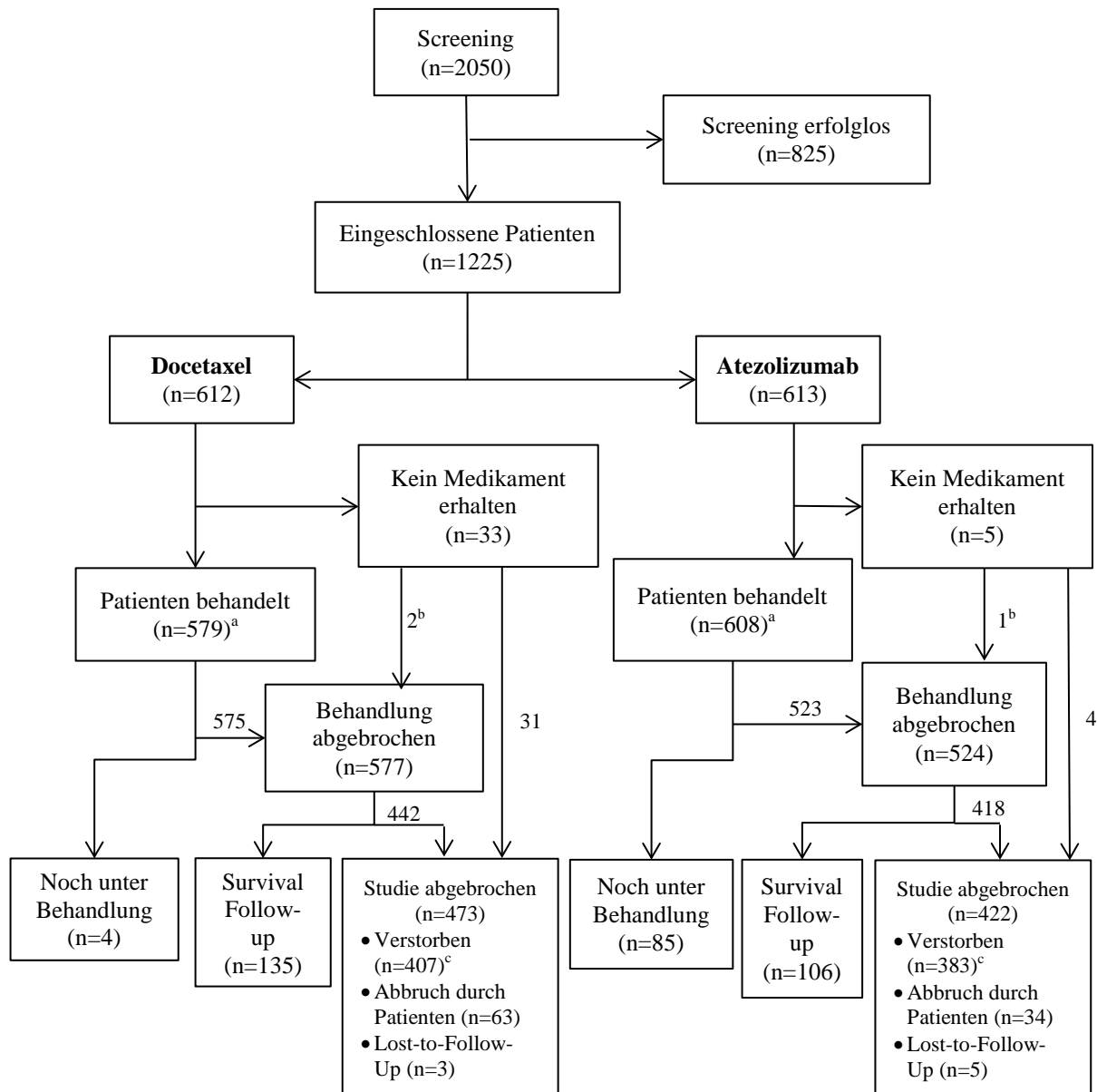


<sup>a</sup> Ein Patient, der zu Docetaxel randomisiert wurde, erhielt Atezolizumab

<sup>b</sup> Ein Patient hat die Behandlung vor der ersten Einnahme des Medikaments abgebrochen, aber nicht die Studie abgebrochen (zum Zeitpunkt des klinischen Cut-offs)

<sup>c</sup> Zwei weitere Todesfälle (1 Docetaxel, 1 Atezolizumab) wurden zu den insgesamt 298 Todesfällen im Docetaxel-Arm und 271 Todesfällen im Atezolizumab-Arm gezählt. Für diese zwei Patienten wurde als Studienabbruchgrund „Abbruch durch Patienten“ dokumentiert, sie wurden in der Wirksamkeitsanalyse aber als Todesfälle (d. h. nicht zensiert) gewertet.

Abbildung 37: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie GO28915 (OAK) (primäre Analysepopulation)



<sup>a</sup> Ein Patient, der zu Docetaxel randomisiert wurde, erhielt Atezolizumab

<sup>b</sup> Drei Patienten (2 Docetaxel, 1 Atezolizumab) haben die Behandlung vor Einnahme des Medikaments abgebrochen, aber nicht die Studie abgebrochen (zum Zeitpunkt des klinischen Cut-offs)

<sup>c</sup> Drei weitere Todesfälle (2 Docetaxel, 1 Atezolizumab) wurden zu den insgesamt 409 Todesfällen im Docetaxel-Arm und 384 Todesfällen im Atezolizumab-Arm gezählt. Für diese drei Patienten wurde als Studienabbruchgrund „Abbruch durch Patienten“ dokumentiert, sie wurden in der Wirksamkeitsanalyse aber als Todesfälle (d. h. nicht zensiert) gewertet.

Abbildung 38: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie GO28915 (OAK) (sekundäre Analysepopulation)

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

## Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GO28915 (OAK)

Studie: GO28915 (OAK) \_\_\_\_\_

## Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Primary Clinical Study Report – Protocol GO28915 – A Phase III, open-label multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer after failure with platinum-containing chemotherapy (OAK). Report No. 1070445 – December 2016	CSR
Statistischer Analyseplan	SAP
Clinical Trial Protocol	CTP

## 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 GO28915 (OAK) 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:**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:

---

---

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

ja     unklar     nein

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

---

---

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

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

Angaben 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:

---

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

---

### 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:

---

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**\_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

---

**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:

---

Aufgrund des Wirkmechanismus von Atezolizumab kann es zu Beginn der Therapie zu einer scheinbaren Progression kommen. Aus diesem Grund kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des Wirkmechanismus von Atezolizumab kann es zu Beginn der Therapie zu einer scheinbaren Progression kommen. Aus diesem Grund kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

**Endpunkt: Tumoransprechen (objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens)** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

---

**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:

---

Aufgrund des Wirkmechanismus von Atezolizumab kann es zu Beginn der Therapie zu einer scheinbaren Progression kommen. Aus diesem Grund kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des Wirkmechanismus von Atezolizumab kann es zu Beginn der Therapie zu einer

---



scheinbaren Progression kommen. Aus diesem Grund kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

**Endpunkt: Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Es wurden nur die Patienten eingeschlossen, die eine Beurteilung zu Baseline und zumindest eine Beurteilung bei einer späteren Visite hatten. Die Rücklaufquoten, bezogen auf die ITT-Population, entsprechen bis einschließlich Zyklus 24 den Anforderungen von  $\geq 70\%$  über die Zyklen. Das ITT-Prinzip kann hier als adäquat umgesetzt angesehen werden.

---

**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:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

**Endpunkt: Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ- LC13****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden nur die Patienten eingeschlossen, die eine Beurteilung zu Baseline und zumindest eine Beurteilung bei einer späteren Visite hatten. Die Rücklaufquoten, auf die ITT-Population bezogen, entsprechen bis einschließlich Zyklus 24 den Anforderungen von  $\geq 70\%$  über die Zyklen. Das ITT-Prinzip kann hier als adäquat umgesetzt angesehen werden.

---

**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:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Es wurden nur die Patienten eingeschlossen, die eine Beurteilung zu Baseline und zumindest eine Beurteilung bei einer späteren Visite hatten. Die Rücklaufquoten, auf die ITT-Population bezogen, entsprechen bis einschließlich Zyklus 24 den Anforderungen von  $\geq 70\%$  über die Zyklen. Das ITT-Prinzip kann hier als adäquat umgesetzt angesehen werden.

---

**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:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

**Endpunkt: Patienten mit unerwünschten Ereignissen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

---

**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 erfolgte durch die Safety-Population als as treated, d. h. sowohl die Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis als auch die Analysen zu den rohen Inzidenzen werden basierend auf allen Patienten aus der Safety-Population durchgeführt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Zwar wurde nur ein Teil der unerwünschten Ereignisse von Interesse als solche präspezifiziert, jedoch wurden im Laufe der Studie weitere unerwünschte Ereignisse aufgrund ihrer Häufigkeit oder ihres Zusammenhangs mit einer Wirkstoffklasse betrachtet. Da dies eine übliche Vorgehensweise ist, ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen.

---

**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:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

**Endpunkt: Patienten mit UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$** **1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben 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 erfolgte durch die Safety-Population als as treated, d. h. sowohl die Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis als auch die Analysen zu den rohen Inzidenzen werden basierend auf allen Patienten aus der Safety-Population durchgeführt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Zwar wurde nur ein Teil der unerwünschten Ereignisse von Interesse als solche präspezifiziert, jedoch wurden im Laufe der Studie weitere unerwünschte Ereignisse aufgrund ihrer Häufigkeit oder ihres Zusammenhangs mit einer Wirkstoffklasse betrachtet. Da dies eine übliche Vorgehensweise ist, ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen.

---

**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:

---

Für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  existieren klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser unerwünschten Ereignisse ermöglichen. Somit führt hier das offene Studiendesign nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotentials und wird als niedrig eingestuft.

---

### Endpunkt: Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

---

#### 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 erfolgte durch die Safety-Population als as treated, d. h. sowohl die Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis als auch die Analysen zu den rohen Inzidenzen werden basierend auf allen Patienten aus der Safety-Population durchgeführt.

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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

---

Zwar wurde nur ein Teil der unerwünschten Ereignisse von Interesse als solche präspezifiziert, jedoch wurden im Laufe der Studie weitere unerwünschte Ereignisse aufgrund ihrer Häufigkeit oder ihres Zusammenhangs mit einer Wirkstoffklasse betrachtet. Da dies eine übliche Vorgehensweise ist, ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen.

---

#### 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:

---

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse existieren klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser unerwünschten Ereignisse ermöglichen. Somit führt hier das offene Studiendesign nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotentials und wird als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

---

**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 erfolgte durch die Safety-Population als as treated, d. h. sowohl die Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis als auch die Analysen zu den rohen Inzidenzen werden basierend auf allen Patienten aus der Safety-Population durchgeführt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

---

Zwar wurde nur ein Teil der unerwünschten Ereignisse von Interesse als solche präspezifiziert, jedoch wurden im Laufe der Studie weitere unerwünschte Ereignisse aufgrund ihrer Häufigkeit oder ihres Zusammenhangs mit einer Wirkstoffklasse betrachtet. Da dies eine übliche Vorgehensweise ist, ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen.

---

**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:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

**Endpunkt: Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben 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 erfolgte durch die Safety-Population als as treated, d. h. sowohl die Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis als auch die Analysen zu den rohen Inzidenzen werden basierend auf allen Patienten aus der Safety-Population durchgeführt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein



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

---

Zwar wurde nur ein Teil der unerwünschten Ereignisse von Interesse als solche präspezifiziert, jedoch wurden im Laufe der Studie weitere unerwünschte Ereignisse aufgrund ihrer Häufigkeit oder ihres Zusammenhangs mit einer Wirkstoffklasse betrachtet. Da dies eine übliche Vorgehensweise ist, ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen.

---

**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:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht 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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

**ja**

**nein**

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

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---