

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Atezolizumab (Tecentriq®)*

Roche Pharma AG

## **Modul 4 A**

*Atezolizumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin  
zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit  
einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen  
Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC)*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>17</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>22</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	23
4.2 Methodik .....	39
4.2.1 Fragestellung .....	39
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 .....	45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	46
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	48
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.....	60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	71
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	73
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	73
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 globale Studienpopulation– RCT.....	96
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	98
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT .....	103
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	131
4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT .....	137
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen globale Studienpopulation– RCT.....	158
4.3.1.3.3 Endpunkte China-Erweiterungskohorte – RCT .....	162
4.3.1.3.3.1 Mortalität – RCT.....	162

4.3.1.3.3.2	Morbidität – RCT .....	164
4.3.1.3.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	175
4.3.1.3.3.4	Verträglichkeit – RCT .....	177
4.3.1.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	188
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	195
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	195
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	195
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	195
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	196
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	196
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	198
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	198
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	198
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	199
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	199
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	199
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	200
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	201
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	201
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	201
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	201
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	201
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	202
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	202
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	203
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	203
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	206
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	217
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	217
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	217
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	217
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	217
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	218
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	219
4.7	Referenzliste.....	219
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>231</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>236</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>243</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>244</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>291</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>333</b>

<b>Anhang 4-G : Weitere Unterlagen der Studie IMpower133 .....</b>	<b>352</b>
Globale Studienpopulation .....	352
China-Erweiterungskohorte.....	386

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	24
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	27
Tabelle 4-3: Endpunkte mit relevanten Ergebnissen aus der RCT IMpower133, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	34
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-5: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der Studie IMpower133 in den Kategorien gesamt, <10 Patienten bzw. ≥10 Patienten in allen Armen ..	67
Tabelle 4-6: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests .....	70
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographische und allgemeine Charakteristika sowie Krankheitscharakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus der RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <b>globale Studienpopulation</b> , confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	82
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographische und allgemeine Charakteristika sowie Krankheitscharakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus der RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <b>China-Erweiterungskohorte</b> , explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018.....	84
Tabelle 4-15: Analysezeitraum und Grenzwert für die Beendigung der Analyse des Gesamtüberlebens, RCT IMpower133.....	89
Tabelle 4-16: Überblick über die im Dossier untersuchten Endpunkte und Datenanalysen der RCT IMpower133 .....	91
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	98

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-22: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben.....	103
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-24: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben, Prüfarzt-basiert, aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Tumoransprechen.....	107
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Tumoransprechen, Prüfarzt-basiert (unbestätigt), aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	110
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30.....	113
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-30: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	115
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 .....	120
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-34: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC QLQ-LC13 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	122
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-36: Operationalisierung von subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS .....	126
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-38: Anteil der Patienten mit Bewertung für die EQ-5D VAS aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	128
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	129

---

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

---

Tabelle 4-40: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30.....	131
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-42: Anteil der Patienten mit Bewertung für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	133
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Verträglichkeit.....	137
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <b>gesamte Studiendauer</b> .....	141
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <b>Induktionsphase</b> .....	144
Tabelle 4-48: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartender Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau in der RCT IMpower133, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	159
Tabelle 4-49: Übersicht der Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen in der RCT IMpower133, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	160
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Subgruppe Geschlecht mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der RCT IMpower133.....	160
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	162
Tabelle 4-52: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte.....	162
Tabelle 4-53: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben.....	164
Tabelle 4-54: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben, Prüfarzt-basiert, aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte.....	164
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Tumoransprechen.....	166
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Tumoransprechen, Prüfarzt-basiert (unbestätigt), aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte.....	166
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30.....	169
Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte.....	169
Tabelle 4-59: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13.....	171

---

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

---

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte .....	171
Tabelle 4-61: Operationalisierung des subjektiven Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS .....	173
Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte .....	173
Tabelle 4-63: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30.....	175
Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte.....	175
Tabelle 4-65: Operationalisierung von Verträglichkeit.....	177
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte; gesamte Studiendauer .....	177
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte; Induktionsphase.....	179
Tabelle 4-68: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	188
Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	196
Tabelle 4-70: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	196
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	197
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	197
Tabelle 4-73: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	197
Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	199
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	200
Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	200
Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	202
Tabelle 4-78: Endpunkte mit relevanten Ergebnissen aus der RCT IMpower133, Gesamte Studiendauer, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	208
Tabelle 4-79: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	217
Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie IMpower133 .....	291
Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMpower133.....	334



Tabelle 4-82: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen.....	334
Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Subgruppe Alter mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der RCT IMpower133 .....	366
Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Subgruppe geografische Region mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der RCT IMpower133 .....	366
Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Subgruppe ethnische Zugehörigkeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der RCT IMpower133 .....	367
Tabelle 4-86: Ergebnisse für die Subgruppe Raucherstatus mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der RCT IMpower133 .....	368
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 3 – 4 nach PT mit einem Unterschied $\geq 2\%$ zwischen den Behandlungsarmen aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <b>gesamte Studiendauer</b> .....	369
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 3 – 4 nach PT mit einem Unterschied $\geq 2\%$ zwischen den Behandlungsarmen aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <b>Induktionsphase</b> .....	370
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Patienten mit SUE, die bei $\geq 2\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <b>gesamte Studiendauer</b> .....	371
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Patienten mit SUE, die bei $\geq 2\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <b>Induktionsphase</b> .....	372
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Patienten mit UE, die in mindestens einem Behandlungsarm zum Behandlungsabbruch führten, aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <b>gesamte Studiendauer</b> .....	373
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Patienten mit UE, die in mindestens einem Behandlungsarm zum Behandlungsabbruch führten, aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <b>Induktionsphase</b> .....	375
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Patienten mit AESI aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <b>gesamte Studiendauer</b> .....	376
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Patienten mit AESI aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <b>Induktionsphase</b> .....	377
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Patienten AESI aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach MCC, <b>gesamte Studiendauer</b> .....	378
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Patienten mit AESI aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach MCC, <b>Induktionsphase</b> .....	380
Tabelle 4-97: Übersicht der Interaktionstests für die Wirksamkeitsendpunkte aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	382
Tabelle 4-98: Übersicht der Interaktionstests für die Verträglichkeitsendpunkte aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <b>gesamte Studiendauer</b> .....	385
Tabelle 4-99: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018.....	386

---

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

Tabelle 4-100: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC QLQ-LC13 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018..... 391

Tabelle 4-101: Anteil der Patienten mit Bewertung für die EQ-5D VAS aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018..... 397

Tabelle 4-102: Anteil der Patienten mit Bewertung für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018 ..... 399

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Abbildung 2: Geplantes Design der Studie IMpower133 .....	86
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben in der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	101
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben in der RCT IMpower133, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019.....	101
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für das progressionsfreie Überleben in der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	106
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des objektiven Ansprechens, Prüfarzt-basiert (unbestätigt) in der RCT IMpower133, FAS-Population mit CR/PR, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	111
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE der RCT IMpower133; SAF-Population; <b>gesamte Studiendauer</b> ; confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	145
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE der RCT IMpower133; SAF-Population; <b>Induktionsphase</b> ; confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	145
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 3 – 4 der RCT IMpower133; SAF-Population; <b>gesamte Studiendauer</b> ; confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	146
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 3 – 4 der RCT IMpower133; SAF-Population; <b>Induktionsphase</b> ; confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	146
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 3 der RCT IMpower133; SAF-Population; <b>gesamte Studiendauer</b> ; confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	147
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 3 der RCT IMpower133; SAF-Population; <b>Induktionsphase</b> ; confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	147
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 4 der RCT IMpower133; SAF-Population; <b>gesamte Studiendauer</b> ; confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	148
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 4 der RCT IMpower133; SAF-Population; <b>Induktionsphase</b> ; confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	148
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 5 der RCT IMpower133; SAF-Population; <b>gesamte Studiendauer</b> ; confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	149
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 5 der RCT IMpower133; SAF-Population; <b>Induktionsphase</b> ; confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	149

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit SUE der RCT IMpower133; SAF-Population; <b>gesamte Studiendauer</b> ; konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	150
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit SUE der RCT IMpower133; SAF-Population; <b>Induktionsphase</b> ; konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	150
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE der RCT IMpower133; SAF-Population; <b>gesamte Studiendauer</b> ; konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	151
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE der RCT IMpower133; SAF-Population; <b>Induktionsphase</b> ; konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	151
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben in der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019 .....	163
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für das progressionsfreie Überleben in der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018.....	165
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des objektiven Ansprechens, Prüfarzt-basiert (unbestätigt) in der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population mit CR/PR, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018 .....	168
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; <b>gesamte Studiendauer</b> ; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019 .....	180
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; <b>Induktionsphase</b> ; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019.....	180
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 3 – 4 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; <b>gesamte Studiendauer</b> ; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019.....	181
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 3-Grad 4 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; <b>Induktionsphase</b> ; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019 .....	181
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 3 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; <b>gesamte Studiendauer</b> ; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019.....	182
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 3 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; <b>Induktionsphase</b> , explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019 .....	182
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 4 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; <b>gesamte Studiendauer</b> ; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019.....	183
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 4 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; <b>Induktionsphase</b> ; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019 .....	183

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 5 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; <b>gesamte Studiendauer</b> ; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019.....	184
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 5 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; <b>Induktionsphase</b> ; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019 .....	184
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit SUE der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; <b>gesamte Studiendauer</b> ; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019.....	185
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit SUE der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; <b>Induktionsphase</b> ; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019.....	185
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; <b>gesamte Studiendauer</b> ; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019.....	186
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; <b>Induktionsphase</b> ; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019 .....	186
Abbildung 38: Geplantes Design der Studie IMpower133 .....	294
Abbildung 39: Patientenfluss der Studie IMpower133, globale Studienpopulation, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	329
Abbildung 40: Patientenfluss der Studie IMpower133, globale Studienpopulation, explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019.....	330
Abbildung 41: Patientenfluss der Studie IMpower133, China-Erweiterungskohorte, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018 .....	331
Abbildung 42: Patientenfluss der Studie IMpower133, China-Erweiterungskohorte, explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019.....	332
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	352
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	353
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	353
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	354
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	354
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	355

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	355
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	356
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	357
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	357
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Bluthusten des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	358
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	358
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	359
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen (andere) des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	359
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Mundschmerzen des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	360
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schluckbeschwerden des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	360
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	361
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	361
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	362
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	363
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	363

Abbildung 64: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Funktionsskala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	364
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	364
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	365
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 .....	365
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018...	387
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018.....	387
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018...	388
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018...	388
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018...	389
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018...	389
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018...	390
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018...	390
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018...	392
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018...	392
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Bluthusten des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018...	393

Abbildung 79: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018.....	393
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018.....	394
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen (andere) des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018.....	394
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Mundschmerzen des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018...	395
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schluckbeschwerden des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018.....	395
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018.....	396
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018...	396
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018...	398
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018...	400
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018...	400
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Funktionsskala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018.....	401
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018.....	401
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018...	402



Abbildung 92: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018... 402

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	Anti-Arzneimittel-Antikörper (Anti-drug antibody)
AEGT	UE-Gruppenbezeichnung (Adverse event group term)
AESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse event of special interest)
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Gesamtzahl Neutrophile Granulozyten (Absolute neutrophil count)
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (Activated partial thromboplastin time)
ARD	Absolute Risikodifferenz
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartataminotransferase
ATA	Anti-therapeutischer Antikörper (Anti-therapeutic antibody)
Atezo	Atezolizumab
AUC	Fläche unter Kurve (Area under the curve)
bTMB	Tumor Mutationslast im Blut (Blood tumor mutational burden)
CD137	Cluster of differentiation 137
CE	Carboplatin und Etoposid
CFDA	China Food and Drug Administration
China-FAS	Chinesische Erweiterungskohorte, Full Analysis Set
China-SAF	Chinesische Erweiterungskohorte, Safety Analysis Set
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete response)
CRCL	Kreatinin-Clearance (Creatinine clearance)
CRF	Prüfbogen (Case report form)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical study report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCIS	Duktales Karzinom in situ (Ductal carcinoma in situ)
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease control rate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid)
DOR	Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of objective response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (Electronic case report form)
EDC	Elektronische Datenerfassung (Electronic data capture)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
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 Cancer Module 13
EQ-5D VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens
EQ-5D-3L	EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Gesundheitsfragebogen
ES-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage (Extensive stage small cell lung cancer)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full analysis set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Global-FAS	Globale Studieppopulation, Full Analysis Set
Global-SAF	Globale Studieppopulation, Safety Analysis Set
GSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-colony stimulating factor)
HBcAb	Hepatitis-B-Core-Antikörper (Hepatitis B core antibody)
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen (Hepatitis B surface antigen)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related quality of life)
i.v.	Intravenös
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
iDCC	Unabhängiges Koordinierungszentrum zur Datenüberwachung (Independent data coordinating center)
iDMC	Unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Independent data monitoring committee)
IHC	Immunhistochemie
imUE	Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis
IND	Investigational new drug
INR	International normalized ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (Infusion-related reaction)
ITT	Intention-to-Treat
IVA	Isotopenverdünnungsanalyse
IxRS	Interactive web/voice response system
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LPLV	Letzter Besuch des letzten Patienten (Last patient last visit)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Left ventricular ejection fraction)
M	Morbidität
Max	Maximum
MCC	Medical concept category
MDD	Minimal detektierbare Differenz (Minimal detectable difference)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimale klinisch wichtige Differenz (Minimal important difference)
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed treatment comparison
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht bewertbar (Not evaluable): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar
NGS	Next generation sequencing
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PBO	Placebo
PCI	Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (Prophylactic cranial irradiation)
PCR	Polymerasekettenreaktion (Polymerase chain reaction)
PD-1	Programmed death 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)
PK	Pharmakokinetik
PR	Partielles Ansprechen (Partial response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient reported outcome)
PT	Preferred Term
PUVA	Psoralen plus UV-A
qRT-PCR	Quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion (Quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction)
RCR	Roche Clinical Repository
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
rRR	Reversiertes relatives Risiko
sAESI	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Serious adverse event of special interest)
SAF	Safety analysis set
SAP	Statistischer Analyseplan
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small cell lung cancer)
SD	Stabile Erkrankung (Stable disease)
SGB	Sozialgesetzbuch

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SKr	Serum Kreatininspiegel
SLD	Summe des längsten Durchmessers (Sum of longest diameters)
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System organ class)
STD	Standardabweichung (Standard deviation)
STE	Surrogate threshold effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T3	Triiodthyronin
TIR	Zeitspanne des Ansprechens (Time-in-Response)
TMS	Thesaurus-Managementsystem
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTD	Zeit bis Verschlechterung (Time-to-Deterioration)
TTE	Zeit bis Ereignis (Time-to-Event)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Oberer Normwert (Upper limit of normal)
V	Verträglichkeit
VALG	Veterans Administration Lung Study Group
VAS	Visuelle Analogskala
VHP	Voluntary harmonization procedure
W	Mortalität
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

### Fragestellung

Mit Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid steht erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC = Small cell lung cancer) im Stadium Extensive Stage (ES-SCLC = Extensive stage small cell lung cancer) als Erstlinientherapie erstmalig die Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor als neue Therapieoption zur Verfügung, welche die Prognose ihrer Erkrankung verbessern kann.

Nach Dekaden einer nahezu unveränderten Therapielandschaft konnte mit der Studie IMpower133 nach über 20 Jahren ein Durchbruch in der Behandlung des ES-SCLC erzielt werden. Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers sollen die Ergebnisse der Studie zu Atezolizumab zur Beantwortung der folgenden Fragestellung dargestellt werden:

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid (Atezolizumab + CE) zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit SCLC im Stadium Extensive Stage im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu bewerten?

Um die Fragestellung zu beantworten, hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hierfür folgende zVT festgelegt: „Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid“.

Die Bewertung erfolgte basierend auf den Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie (RCT = Randomized Controlled Trial) IMpower133 unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

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

### Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wurde eine umfassende systematische Suche in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE<sup>®</sup>, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und EMBASE<sup>®</sup> sowie in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal durchgeführt. Die Selektion der relevanten Studien erfolgte entsprechend der im Folgenden aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien durch zwei Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen bei der Beurteilung wurden im Konsens gelöst.

Im Rahmen dieser Suche wurde eine doppelblinde randomisierte kontrollierte internationale multizentrische Phase-III-Studie identifiziert. Hierbei handelt es sich um die Studie IMpower133, die Zulassungsstudie für das vorliegende Anwendungsgebiet. Diese wird für die



Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im hier vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

		<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patienten <18 Jahre
Intervention	E2	Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im vorliegenden Anwendungsgebiet (zugelassene Dosierung und Anwendung)	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung der Wirkstoffkombination
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid	A3	Andere Interventionen
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	A5	Alle Studientypen, die keine RCT sind Tierexperimentelle Studien retrospektive Studien
Publikationstyp	E6	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	A6	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation
Sprache	E7	Keine Einschränkung		
Studiendauer	E8	Keine Einschränkung		
a: nach Festlegung der zVT durch den G-BA CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung wurde anhand der zur Verfügung stehenden Studienregistereinträge, Studienprotokolle, statistischen Analysepläne (SAP), klinischen Studienberichte (CSR = Clinical study report) der identifizierten Studie IMpower133 und der Vollpublikation sowie weiterer Analysen entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA vorgenommen.

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

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

Zur Bewertung der Konsistenz der Therapieeffekte wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.

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

### **Studiendesign und Studienpopulation**

Die Studie IMpower133 ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, internationale, multizentrische Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Atezolizumab + CE im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + CE bei erwachsenen Patienten mit SCLC im Stadium Extensive Stage. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht, Vorhandensein von Hirnmetastasen (per Interactive web/voice response system [IxRS]) und Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS). Die ko-primären Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS = Overall survival) und das progressionsfreie Überleben (PFS = Progression-free survival).

Für die globale Studienpopulation der IMpower133 fand die präspezifizierte konfirmatorische Datenanalyse für den ko-primären Endpunkt PFS gemäß Fallzahlplanung am 24. April 2018 statt.

Die zum gleichen Zeitpunkt durchgeführte Analyse des OS ergab, dass die Studie auch für diesen Endpunkt aufgrund von überzeugender Wirksamkeit, d. h. durch das Erreichen der präspezifizierten statistischen Stoppregel und der geplanten Eventzahlen, als konfirmatorisch gilt. Insofern entspricht diese ursprünglich als Interimanalyse geplante Auswertung auch für den Endpunkt OS der konfirmatorischen Analyse. Am 24. Januar 2019 wurde im Rahmen des

Zulassungsverfahrens auf Verlangen der EMA eine zusätzliche explorative Analyse zum OS durchgeführt. Wegen des Erreichens der prä-spezifizierten statistischen Stoppregel und der geplanten Eventzahlen zur OS-Interimanalyse stellt diese zusätzliche, ursprünglich als finale OS-Analyse geplante, Auswertung nunmehr nur noch eine rein explorative Analyse mit längerem Follow-Up dar. Zur Bewertung des Endpunkts Verträglichkeit wurde die zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers relevante und an die EMA übermittelte Datenanalyse vom 24. April 2018 herangezogen.

Entsprechend wurden zur Ableitung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Dossier die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit anhand des konfirmatorischen Analysezeitpunkts zum 24. April 2018 herangezogen.

Das Full analysis set (FAS-Population) ist die primäre Population für die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit. Sie umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Es entspricht der im Studienbericht berichteten ITT-Population. Als primäre Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit ist das Safety analysis set (SAF-Population) relevant. Sie umfasst alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Für die Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab + CE-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah („as treated“).

### **Zusammenfassung der im Dossier dargestellten Ergebnisse**

Die globale Studienpopulation der IMpower133 ist sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht und Ethnie, als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie Raucherstatus und Behandlungsrealität, weitestgehend mit dem deutschen Versorgungskontext von Patienten mit ES-SCLC vergleichbar.

Die Randomisierung in der Studie IMpower133 erfolgte mittels eines IxRS, wodurch von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden kann. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft, da es sich bei der Studie IMpower133 um eine doppelblinde Studie handelt, in der auch keine weiteren Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder Einflussfaktoren, die zu einer Verzerrung führen könnten, identifiziert wurden.

Die vorliegende Studie erfüllt alle Anforderungen aus der „Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Guidance Points to Consider“, um die hinreichende Ergebnissicherheit einer pivotalen Studie in einer Indikation, in der bereits wirksame Basistherapien vorhanden sind, zu erreichen. Die Ergebnissicherheit der Studie IMpower133 entspricht damit mindestens der Kategorie „Hinweis“.

Im folgenden Abschnitt werden die Studienergebnisse der RCT IMpower133 an Hand der konfirmatorischen und nutzenbewertungsrelevanten Analyse vom 24. April 2018 zu patientenrelevanten Endpunkten der Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

<b>IMpower133 Dimension/Endpunkt</b>	<b>Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)</b>	<b>Placebo mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)</b>	<b>Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE Effektschätzer [95%-KI], p-Wert</b>
<b>Mortalität</b>			
<i>Gesamtüberleben (OS) – FAS-Population</i>			
OS	104/201 (51,7) Median in Monaten [95%-KI]: 12,3 [10,8; 15,9]	134/202 (66,3) Median in Monaten [95%-KI]: 10,3 [9,3; 11,3]	HR <sup>a</sup> : 0,70 [0,54; 0,91] p <sup>b</sup> =0,0069
<b>Morbidität</b>			
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS, Prüfarzt-basiert) – FAS-Population</i>			
PFS	171/201 (85,1) Median in Monaten [95%-KI]: 5,2 [4,4; 5,6]	189/202 (93,6) Median in Monaten [95%-KI]: 4,3 [4,2; 4,5]	HR <sup>a</sup> : 0,77 [0,62; 0,96] p <sup>b</sup> =0,0170
<i>Objektive Ansprechrate (ORR, Prüfarzt-basiert, unbestätigt) – FAS-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline</i>			
ORR	149/201 (74,1)	155/202 (76,7)	RR <sup>c</sup> : 0,97 [0,86; 1,08], p <sup>d</sup> =0,5441
<i>Dauer des objektiven Ansprechens (DOR, Prüfarzt-basiert, unbestätigt) – FAS-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline und objektivem Ansprechen (CR oder PR)</i>			
DOR	129/149 (86,6) Median in Monaten [95%-KI]: 4,1 [3,5; 4,2]	148/155 (95,5) Median in Monaten [95%-KI]: 3,1 [2,9; 3,9]	HR <sup>a</sup> : 0,73 [0,57; 0,94] p <sup>b</sup> =0,0125
<i>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30<sup>e,f</sup> – FAS-Population</i>			
Fatigue	107/201 (53,2)	119/202 (58,9)	HR <sup>a</sup> : 0,88 [0,67; 1,15], p <sup>b</sup> =0,3321
Übelkeit und Erbrechen	98/201 (48,8)	99/202 (49,0)	HR <sup>a</sup> : 0,97 [0,73; 1,28], p <sup>b</sup> =0,8140
Schmerz	89/201 (44,3)	93/202 (46,0)	HR <sup>a</sup> : 0,90 [0,67; 1,21], p <sup>b</sup> =0,4900

<b>IMpower133 Dimension/Endpunkt</b>	<b>Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)</b>	<b>Placebo mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)</b>	<b>Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE Effektschätzer [95%-KI], p-Wert</b>
Dyspnoe	63/201 (31,3)	72/202 (35,6)	HR <sup>a</sup> : 0,75 [0,53; 1,06], p <sup>b</sup> =0,1024
Schlaflosigkeit	71/201 (35,3)	74/202 (36,6)	HR <sup>a</sup> : 0,95 [0,69; 1,32], p <sup>b</sup> =0,7721
Appetitlosigkeit	87/201 (43,3)	85/202 (42,1)	HR <sup>a</sup> : 1,02 [0,75; 1,38], p <sup>b</sup> =0,9038
Verstopfung	87/201 (43,3)	89/202 (44,1)	HR <sup>a</sup> : 1,00 [0,74; 1,35], p <sup>b</sup> =0,9893
Diarrhoe	60/201 (29,9)	67/202 (33,2)	HR <sup>a</sup> : 0,85 [0,60; 1,21], p <sup>b</sup> =0,3618
<i>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13<sup>f</sup> – FAS-Population</i>			
Dyspnoe	90/201 (44,8)	103/202 (51,0)	HR <sup>a</sup> : 0,85 [0,64; 1,14], p <sup>b</sup> =0,2703
Husten	53/201 (26,4)	65/202 (32,2)	HR <sup>a</sup> : 0,76 [0,53; 1,10], p <sup>b</sup> =0,1421
Bluthusten	22/201 (10,9)	25/202 (12,4)	HR <sup>a</sup> : 0,81 [0,46; 1,44], p <sup>b</sup> =0,4727
Schmerzen (Brust)	66/201 (32,8)	65/202 (32,2)	HR <sup>a</sup> : 0,99 [0,70; 1,40], p <sup>b</sup> =0,9576
Schmerzen (Arm/Schulter)	78/201 (38,8)	80/202 (39,6)	HR <sup>a</sup> : 0,93 [0,68; 1,28], p <sup>b</sup> =0,6708
Schmerzen (andere)	84/201 (41,8)	79/202 (39,1)	HR <sup>a</sup> : 1,04 [0,77; 1,42], p <sup>b</sup> =0,7888
Mundschmerzen	63/201 (31,3)	71/202 (35,1)	HR <sup>a</sup> : 0,80 [0,57; 1,13], p <sup>b</sup> =0,2137
Schluckbeschwerden	49/201 (24,4)	61/202 (30,2)	HR <sup>a</sup> : 0,73 [0,50; 1,07], p <sup>b</sup> =0,1045
Periphere Neuropathie	87/201 (43,3)	79/202 (39,1)	HR <sup>a</sup> : 1,10 [0,81; 1,50], p <sup>b</sup> =0,5399
Alopezie	154/201 (76,6)	157/202 (77,7)	HR <sup>a</sup> : 1,08 [0,84; 1,37], p <sup>b</sup> =0,5625
<i>Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS<sup>f</sup> – FAS-Population</i>			
EQ-5D VAS	94/201 (46,8)	83/202 (41,1)	HR <sup>a</sup> : 1,11 [0,82; 1,50], p <sup>b</sup> =0,4910
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30<sup>f</sup> – FAS-Population</i>			
Globaler Gesundheitsstatus	88/201 (43,8)	81/202 (40,1)	HR <sup>a</sup> : 1,01 [0,74; 1,37], p <sup>b</sup> =0,9707

<b>IMpower133 Dimension/Endpunkt</b>	<b>Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)</b>	<b>Placebo mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)</b>	<b>Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE Effektschätzer [95%-KI], p-Wert</b>
Rollenfunktion	103/201 (51,2)	98/202 (48,5)	HR <sup>a</sup> : 1,04 [0,79; 1,38], p <sup>b</sup> =0,7736
Körperliche Funktion	98/201 (48,8)	89/202 (44,1)	HR <sup>a</sup> : 1,10 [0,82; 1,47], p <sup>b</sup> =0,5401
Emotionale Funktion	66/201 (32,8)	74/202 (36,6)	HR <sup>a</sup> : 0,85 [0,61; 1,19], p <sup>b</sup> =0,3436
Kognitive Funktion	99/201 (49,3)	96/202 (47,5)	HR <sup>a</sup> : 1,00 [0,75; 1,34], p <sup>b</sup> =0,9789
Soziale Funktion	83/201 (41,3)	99/202 (49,0)	HR <sup>a</sup> : 0,73 [0,54; 0,98], p <sup>b</sup> =0,0381
<b>Verträglichkeit – SAF-Population</b>			
Patienten mit UE	198/198 (100)	189/196 (96,4)	HR <sup>g</sup> : 1,19 [0,97; 1,47], p <sup>b</sup> =0,1027
Patienten mit UE Grad 3 – 4	136/198 (68,7)	136/196 (69,4)	HR <sup>g</sup> : 1,07 [0,84; 1,37], p <sup>b</sup> =0,5697
Patienten mit UE Grad 3	123/198 (62,1)	121/196 (61,7)	HR <sup>g</sup> : 1,10 [0,85; 1,42], p <sup>b</sup> =0,4549
Patienten mit UE Grad 4	53/198 (26,8)	61/196 (31,1)	HR <sup>g</sup> : 0,86 [0,60; 1,25], p <sup>b</sup> =0,4277
Patienten mit UE Grad 5	4/198 (2,0)	11/196 (5,6)	HR <sup>g</sup> : 0,35 [0,11; 1,10], p <sup>b</sup> =0,0597
Patienten mit SUE	74/198 (37,4)	68/196 (34,7)	HR <sup>g</sup> : 1,12 [0,81; 1,56], p <sup>b</sup> =0,4944
Patienten mit Behandlungs- abbruch aufgrund UE	22/198 (11,1)	6/196 (3,1)	HR <sup>g</sup> : 3,42 [1,38; 8,48], p <sup>b</sup> =0,0047

IMpower133 Dimension/Endpunkt	Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)	Placebo mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)	Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE Effektschätzer [95%-KI], p-Wert
<p>a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Therapiebeginn  b: Log-Rank-Test  c: Log-binomiales Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Therapiebeginn  d: Wald-Test  e: Bei dem im Fragebogen verwendeten Item Finanzielle Schwierigkeiten handelt es sich nicht um ein klinisches Symptom, daher wird es nicht zur Bewertung in der Kategorie Morbidität herangezogen  f: MID: 10 Punkte  g: Unstratifizierte Analyse  CE: Carboplatin und Etoposid; CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; 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 Cancer Module 13; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale klinisch wichtige Differenz; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten; ORR: Objektive Ansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety analysis set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

## **Mortalität**

### *Gesamtüberleben*

Zum Zeitpunkt der konfirmatorischen Analyse des Gesamtüberlebens zum 24. April 2018 waren insgesamt 238 Todesfälle aufgetreten (104 unter Atezolizumab + CE und 134 unter Placebo + CE). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + CE im Vergleich zu Placebo + CE (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall]: 0,70 [0,54; 0,91], p-Wert=0,0069). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 30% unter einer Therapie mit Atezolizumab + CE gegenüber einer Therapie mit Placebo + CE.

Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab + CE-Arm 12,3 Monate und im Placebo + CE-Arm 10,3 Monate.

Nach einem Jahr waren im Atezolizumab + CE-Arm noch 51,7% der Patienten am Leben, während dieser Anteil im Kontrollarm 38,2% betrug.

Die im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der Europäische Arzneimittelagentur (EMA = European Medicines Agency) geforderte explorative OS-Analyse bestätigt das Ergebnis der konfirmatorischen Analyse.

## **Morbidität**

### *Progressionsfreies Überleben*

Die Anzahl an PFS-Ereignissen war im Atezolizumab + CE-Arm (85,1%) geringer als im Placebo + CE-Arm (93,6%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CE im Vergleich zu Placebo + CE (HR [95%-KI]: 0,77 [0,62; 0,96], p-Wert=0,0170). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 23% unter einer Therapie mit Atezolizumab + CE gegenüber einer Therapie mit Placebo + CE.

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5,2 Monate im Atezolizumab + CE-Arm und 4,3 Monate im Placebo + CE-Arm.

### *Tumoransprechen*

#### Objektive Ansprechrates

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einem objektiven Ansprechen (ORR = Objective response rate; vollständiges oder partielles Tumoransprechen) konnte bei der FAS-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (RR [95%-KI]: 0,97 [0,86; 1,08]; p-Wert=0,5441).

#### Dauer des objektiven Ansprechens

Für die Dauer des objektiven Ansprechens zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Atezolizumab + CE im Vergleich zu Placebo + CE (HR [95%-KI]: 0,73 [0,57; 0,94], p-Wert=0,0125). Dies entspricht einer signifikanten Risikoreduktion von 27% unter einer Therapie mit Atezolizumab + CE gegenüber einer Therapie mit Placebo + CE.

Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens betrug im Atezolizumab + CE-Arm 4,1 Monate und im Placebo + CE-Arm 3,1 Monate.

### *Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13*

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) und des European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13 (EORTC QLQ-LC13) (gemessen an einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigte bei keinem der Symptome der beiden Fragebögen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die zusätzliche Gabe des aktiven Wirkstoffs Atezolizumab zur Standardtherapie führte somit insgesamt nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik.



### *Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS*

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands gemessen anhand der visuellen Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens (EQ-5D VAS) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die zusätzliche Gabe des aktiven Wirkstoffs Atezolizumab zur Standardtherapie führte somit nicht zu einer Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30*

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (gemessen an einer Abnahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigte für den globalen Gesundheitsstatus, die Rollenfunktion, die körperliche Funktion, die emotionale Funktion und die kognitive Funktion keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CE (HR [95%-KI]: 0,73 [0,54; 0,98]; p-Wert=0,0381).

Die zusätzliche Gabe des aktiven Wirkstoffs Atezolizumab zur Standardtherapie führte somit nicht zu einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde sogar hinsichtlich der sozialen Funktion durch die Therapie mit Atezolizumab + CE statistisch signifikant verbessert.

### ***Verträglichkeit***

Prinzipiell ist hervorzuheben, dass trotz Zugabe eines aktiven Wirkstoffs zu der Standard-Chemotherapie für sechs der sieben Hauptanalysen der Verträglichkeit (Unerwünschtes Ereignis [UE], UE Grad 3 – 4, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5 und SUE) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen vorlagen. Die Verträglichkeit wurde insbesondere bei den schweren und schwerwiegenden UE-Kategorien durch die Hinzugabe von Atezolizumab nicht verschlechtert. Einzig für UE, die zum Behandlungsabbruch führten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + CE (HR [95%-KI]: 3,42 [1,38; 8,48]; p-Wert=0,0047). Eine detaillierte Analyse dieser UE zeigt, dass in beiden Armen in der Mehrheit der Fällen die zusätzlich zur Standardtherapie verabreichte Medikation Atezolizumab bzw. Placebo abgesetzt wurde und eine onkologische Therapie mit mindestens einer der weiteren Studienmedikationen fortgeführt werden konnte. Ein Therapieabbruch der gesamten Studienmedikation wurde bei einer zwischen den Armen vergleichbaren und lediglich geringen Anzahl von Patienten erforderlich. (Atezolizumab + CE: n=4 vs. Placebo + CE: n=1).

Bei Analyse der Preferred Terms (PT), die zum Behandlungsabbruch mindestens einer Studienmedikation geführt haben, zeigt sich außerdem, dass der Unterschied hauptsächlich auf Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRR = Infusion-related reaction) im

Atezolizumab + CE-Arm (n=5) zurückzuführen ist. Da IRR gut behandelbar sind, erwartete UE einer Antikörpertherapie darstellen und alle in der Studie IMpower133 aufgetretenen IRR den Schweregraden 1-3 zuzuordnen, reversibel sowie ohne Folgeschäden waren, stellen sie kein bedenkliches Sicherheitsrisiko der Atezolizumab + CE-Therapie dar. Alle weiteren UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, traten vereinzelt auf und führten nicht zu einem Ungleichgewicht zuungunsten von Atezolizumab bei SUE und UE Grad 3 - 4, die zu einem Therapieabbruch geführt haben.

Aus den genannten Gründen stellt der Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund von UE zwar einen statistisch signifikanten Nachteil für die Atezolizumab + CE-Therapie dar, dieser führt allerdings nicht zu einem medizinisch bedeutsamen oder patientenrelevanten Nachteil.

Zusammenfassend ergaben sich keine unerwarteten, neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale durch die Zugabe von Atezolizumab zu CE.

### ***Subgruppenanalysen***

Insgesamt ergaben die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ein homogenes Bild, und es lagen keine relevanten Effektmodifikationen vor. Es ergab sich keine Subgruppe, die konsistent Unterschiede in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit aufwies. Entsprechend wurde bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht nach Subgruppen differenziert.

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

Das ES-SCLC ist eine sehr aggressive Tumorerkrankung und führt unbehandelt in der Regel nach wenigen Wochen bis Monaten zum Tod. Als derzeit einzige Behandlungsoptionen stehen den Patienten nur wenige Chemotherapien zur Verfügung. Die Tumore sprechen auf diese Therapien zwar in den meisten Fällen an, in der Regel folgt aber rasch ein erneutes Fortschreiten der Erkrankung. Trotz intensiver Bemühungen gab es in den letzten Jahren keinen relevanten Fortschritt gegenüber der Standardtherapie mit Platin und Etoposid. Mit einer medianen Überlebenszeit von weniger als 10 Monaten für mit Chemotherapie behandelte Patienten ist die Prognose für ES-SCLC Patienten sehr unbefriedigend und der Bedarf an neuen Therapien noch immer sehr hoch.

Mit der Kombination aus Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid steht nun erstmalig eine innovative Therapieoption zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem ES-SCLC zur Verfügung.

Die Bewertung des Zusatznutzens dieser neuen Therapieoption basiert auf der doppelblinden randomisierten kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie IMpower133, in welcher Atezolizumab in Kombination mit CE gegenüber Placebo in Kombination mit CE verglichen wird. Die Vergleichstherapie entspricht dabei der vom G-BA bestimmten zVT (siehe Abschnitt 3.1 in Modul 3 A).

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde sowohl auf Studienebene als auch für alle Endpunkte als niedrig eingeschätzt. Aufgrund der hinreichend großen Kongruenz zwischen der Studienpopulation der RCT IMpower133 und dem Patientenkollektiv in Deutschland sowie dem Studiendesign und den deutschen Behandlungsstandards ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Weiterhin erfüllt die vorliegende Studie alle Anforderungen aus der „CPMP Guidance Points to Consider“, um die hinreichende Ergebnissicherheit einer pivotalen Studie in einer Indikation, in der bereits wirksame Basistherapien vorhanden sind, zu erreichen. Die Ergebnissicherheit der Studie IMpower133 ist damit mindestens hinreichend für die Kategorie „Hinweis“.

In der folgenden Tabelle werden die Studienergebnisse der konfirmatorischen und nutzenbewertungsrelevanten Analyse vom 24. April 2018 zu patientenrelevanten Endpunkten der Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit zusammengefasst und das daraus resultierende Ausmaß des Zusatznutzens dargestellt.

Tabelle 4-3: Endpunkte mit relevanten Ergebnissen aus der RCT IMpower133, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Endpunkt (Population)	Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab Kombinationstherapie
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben <i>FAS-Population</i>	HR <sup>a</sup> : 0,70 [0,54; 0,91] p <sup>b</sup> =0,0069	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>		
Progressionsfreies Überleben <i>(Prüfarzt-bewertet) –FAS-Population</i>	HR <sup>a</sup> : 0,77 [0,62; 0,96] p <sup>b</sup> =0,0170	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt ORR vor.		
Dauer des objektiven Ansprechens <i>(Prüfarzt-bewertet, unbestätigt) – FAS-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline und objektivem Ansprechen (CR oder PR)</i>	HR <sup>a</sup> : 0,73 [0,57; 0,94] p <sup>b</sup> =0,0125	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<b>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30<sup>c</sup></b>		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe vor. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik.		Kein Zusatznutzen

Endpunkt (Population)	Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab Kombinationstherapie
<b>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13</b>		
<p>Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Symptomskalen Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen (Brust), Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere), Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie und Alopezie vor.</p> <p>Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik.</p>		Kein Zusatznutzen
<b>Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS</b>		
<p>Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.</p> <p>Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte nicht zu einer Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands.</p>		Kein Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30</b>		
<p>Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zum globalen Gesundheitsstatus, zur Rollenfunktion, zur körperlichen Funktion, zur emotionalen Funktion und zur kognitiven Funktion vor.</p>		Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Soziale Funktion	HR <sup>a</sup> : 0,73 [0,54; 0,98], p <sup>b</sup> =0,0381	
<p>Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte nicht zu einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, diese wurde sogar verbessert.</p>		
<b>Verträglichkeit</b>		
<p>Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Patienten mit UE, Patienten mit UE Grad 3 – 4, Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5 und Patienten mit SUE vor.</p> <p>Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte nicht zu einer Verschlechterung der Verträglichkeit<sup>e</sup>.</p>		Kein Zusatznutzen <sup>e</sup>
Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE (SAF-Population)	HR <sup>d</sup> : 3,42 [1,38; 8,48], p <sup>b</sup> =0,0047	
<b>Zusatznutzen insgesamt</b>		<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>

Endpunkt (Population)	Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab Kombinationstherapie
<p>a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Therapiebeginn</p> <p>b: Log-Rank-Test</p> <p>c: Bei dem im Fragebogen verwendeten Item “Finanzielle Schwierigkeiten” handelt es sich nicht um ein klinisches Symptom, daher wird es nicht zur Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität herangezogen</p> <p>d: Unstratifizierte Analyse</p> <p>e: Siehe dazu Diskussion in Abschnitt 4.3.1.3.1.4</p> <p>CE: Carboplatin und Etoposid; CR: Vollständiges Ansprechen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; 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 Cancer Module 13; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PR: Partielles Ansprechen; SAF: Safety analysis set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

### Fazit zum Zusatznutzen der Erstlinienbehandlung von Patienten mit ES-SCLC mit Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid

Aus den dargestellten Vorteilen ergibt sich ein klinisch hoch relevanter Zusatznutzen der Kombinationsbehandlung mit Atezolizumab + CE für die gesamte Population von Patienten mit ES-SCLC.

Die Daten aus der Studie IMpower133 zeigen einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von Patienten, der sich in einer 30%igen Verringerung des Sterberisikos unter der zusätzlichen Gabe von Atezolizumab in Kombination mit der Standard-Chemotherapie aus CE zeigt.

Das ES-SCLC ist eine sehr aggressive Tumorerkrankung und führt unbehandelt in der Regel nach wenigen Wochen bis Monate zum Tod. Im Vordergrund der Therapie steht daher neben einer Verlängerung der Überlebenszeit ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch die Verzögerung der Krankheitsprogression einerseits sowie einer verzögerten Verschlechterung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität andererseits. Zwar sprechen Patienten in der Regel gut auf die Standard-Chemotherapie an, erleben allerdings nach dem initialen Ansprechen ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse in der Dimension Morbidität für Patienten mit ES-SCLC von besonderer Bedeutung.

Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens fand sich ein signifikanter Vorteil im Atezolizumab + CE Arm verglichen mit Patienten im Placebo + CE-Arm, welcher sich in einem um 23% reduzierten Risiko, einen Progress zu erleiden, darstellt. Des Weiteren sprachen Patienten im Atezolizumab + CE Arm signifikant länger als im Placebo + CE-Arm auf die Therapie an.

Bezüglich der Symptomatik und des subjektiven Gesundheitszustands, erhoben mit den Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS, konnten weder signifikante Vorteile noch Nachteile unter der Therapie mit Atezolizumab + CE gegenüber der Therapie mit Placebo + CE festgestellt werden. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CE führte somit insgesamt nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik und des subjektiven Gesundheitszustands. Dies ist, wie zuvor beschrieben, im palliativen Behandlungssetting von hoher klinischer Relevanz, da die Patienten von einer Wirksamkeitsverstärkung durch die Kombinationstherapie mit Atezolizumab profitieren können, ohne zusätzliche Symptome oder Verschlechterungen in ihrem Gesundheitszustand wahrnehmen zu müssen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie IMpower133 anhand des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Sie wurde trotz zusätzlicher Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CE nicht verschlechtert, sondern aufrechterhalten. In der Dimension „soziale Funktion“ war die gesundheitsbezogene Lebensqualität sogar verbessert und es liegt ein signifikanter Vorteil vor. Alle weiteren Funktionsskalen und der globale Gesundheitsstatus waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Unter Berücksichtigung der Therapiephase, in welcher sich ES-SCLC Patienten befinden, ist die leichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Therapie mit Atezolizumab + CE ein relevantes und für die Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigendes Ergebnis.

In der Dimension Verträglichkeit ist ein Zusatznutzen gegenüber der alleinigen Chemotherapie (Placebo + CE) nicht zu erwarten, da die Patienten die Chemotherapie auch im Prüfarm (Atezolizumab + CE) erhalten. Bemerkenswert ist, dass die zusätzliche Behandlung mit Atezolizumab nicht zu Unterschieden in den UE (jegliche UE), UE Grad 3 und 4 (schwere UE), SUE und UE Grad 5 führte. Der einzige statistisch signifikante Nachteil ergab sich beim Endpunkt „Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE“. Eine differenzierte Betrachtung zeigt, dass die Abbrüche überwiegend die Behandlung mit Atezolizumab bzw. Placebo betrafen. Ein Therapieabbruch der gesamten Studienmedikation wurde hingegen bei einer zwischen den Armen vergleichbaren und lediglich geringen Anzahl von Patienten erforderlich. Die Gründe für den Behandlungsabbruch mit Atezolizumab lagen zum größten Teil in Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, die gut behandelbar sind und erwartete UE einer Antikörpertherapie darstellen. Alle in der IMpower133-Studie aufgetretenen IRR waren den Schweregraden 1-3 zuzuordnen, reversibel sowie ohne Folgeschäden. Somit ergibt sich in der Dimension Verträglichkeit erwartungsgemäß kein Zusatznutzen, aber auch kein patientenrelevanter Nachteil.

Subgruppenanalysen ergaben für keinen der Endpunkte mit einem signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Hinweise auf eine Effektmodifikation, sodass der Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation im gegenständlichen Anwendungsgebiet festzustellen ist.

Die Studie IMpower133 ist seit 20 Jahren die erste Studie, die eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des Therapieoutcomes für Patienten mit einer hoch aggressiven

Tumorerkrankung zeigen konnte. Dies führte dazu, dass die Ergebnisse von nationalen sowie internationalen Fachgesellschaften als bahnbrechend angesehen werden. Nach bereits frühzeitiger Aufnahme als neuer Therapiestandard in der amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie ist zu erwarten, dass die Kombination aus Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid den weltweit neuen Goldstandard in der Behandlung des ES-SCLC darstellen und in nationale und weitere internationale Leitlinien aufgenommen wird.

In der Gesamtschau leitet sich der Zusatznutzen der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab in Kombination mit CE gegenüber der alleinigen Chemotherapie mit CE aus folgenden Ergebnissen ab:

- (Mindestens) Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** im **Gesamtüberleben**, aufgrund klinisch relevanter und signifikanter Vorteile
- (Mindestens) Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** in der **Morbidität**
- (Mindestens) Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** in der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität**
- **Kein Zusatznutzen** in der **Verträglichkeit**

Unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Evidenz ergibt sich somit für die gesamte Zielpopulation mindestens ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für die Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit CE gegenüber der zVT CE.

## 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 in Kombination mit CE steht erwachsenen Patienten mit SCLC im Stadium Extensive Stage als Erstlinientherapie erstmalig die Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor als neue Therapieoption zur Verfügung, welche die Prognose ihrer Erkrankung verbessern kann. Nach Dekaden einer nahezu unveränderten Therapielandschaft konnte mit der Studie IMpower133 nach über 20 Jahren ein Durchbruch in der Behandlung von ES-SCLC erzielt werden.

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

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Atezolizumab + CE zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit ES-SCLC im Vergleich zur zVT zu bewerten?

Der G-BA hat hierfür folgende zVT festgelegt: „Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid“ (1).



Die Bewertung erfolgt basierend auf den Daten aus der RCT IMpower133 unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

Die vorliegende Aufarbeitung verfolgt das Ziel, die Fragestellung mittels der Methoden der evidenzbasierten Medizin zu untersuchen und den Zusatznutzen zu quantifizieren. Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurde die Fragestellung unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien definiert:

### ***Patientenpopulation***

Atezolizumab wird angewendet in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des ES-SCLC (2).

### ***Intervention***

Laut Fachinformation werden 1.200 mg Atezolizumab jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus intravenös verabreicht, gefolgt von Carboplatin (Fläche unter der Kurve [AUC = Area under the curve] von 5 mg/ml/min gemäß *Calvert formula dosing*) und Etoposid (100 mg/m<sup>2</sup>). Etoposid wird an Tag 2 und 3 eines Zyklus in gleicher Dosierung nochmals verabreicht. Der 21-tägige Zyklus wird viermal wiederholt, bevor Atezolizumab (1.200 mg) alleine als Erhaltungstherapie verabreicht wird (2).

Für die Erstlinienbehandlung des ES-SCLC wird empfohlen, die Behandlung mit Atezolizumab fortzuführen, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt. Eine Weiterbehandlung nach einer Krankheitsprogression kann nach Ermessen des Arztes in Erwägung gezogen werden (2).

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

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie***

Ein erstes Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema zVT fand am 12. Februar 2016 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin statt (G-BA Beratungsanforderung 2015-B-137, 26. November 2015). Vom G-BA wurde die zVT wie folgt mitgeteilt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Behandlung von Patienten mit unbehandeltem kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage (ES-SCLC) ist:

- Cisplatin und Etoposid
- oder
- Carboplatin und Etoposid“ (3)

Ein weiteres Beratungsgespräch fand am 14. Februar 2019 (G-BA Beratungsanforderung 2018-B-259, 23. November 2018) statt. In diesem Gespräch wurde die Aussage zur zVT aus der früheren Beratung bestätigt (1).

### ***Patientenrelevante Endpunkte***

#### *Mortalität*

- Gesamtüberleben

#### *Morbidität*

- Progressionsfreies Überleben
- Tumoransprechen: Objektive Ansprechrates und Dauer des objektiven Ansprechens
- Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30
- Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13
- Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

#### *Verträglichkeit*

- Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)
- Patienten mit UE Grad 3 – 4
  - Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 3
  - Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 4
- Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 5
- Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)
- Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE

*Weitere unerwünschte Ereignisse setzen sich aus folgenden ergänzenden Analysen zusammen:*

- Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen – auf Ebene der Systemorganklassen (SOC = System organ class) und PT (Preferred Term)
  - UE Grad 3 – 4, bei denen der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen  $\geq 2\%$  beträgt.
  - SUE, die bei  $\geq 2\%$  der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten.
  - UE, die in mindestens einem Behandlungsarm zum Behandlungsabbruch führten.

- Patienten mit unerwünschtem Ereignis von speziellem Interesse (AESI = Adverse event of special interest)

### Studientypen

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

#### 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**

Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der ersten Therapielinie (2). Dies entspricht Patienten im Union Internationale Contre le Cancer (UICC) Stadium IV, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ.

#### **Intervention**

Einsatz des Wirkstoffes Atezolizumab in der Kombination mit Carboplatin und Etoposid im vorliegenden Indikationsgebiet ES-SCLC (zugelassene Dosierung und Anwendung, (2)).

#### **zVT**

Einsatz der Wirkstoffkombination Etoposid und Cisplatin oder Etoposid und Carboplatin (1).

### 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 AM-NutzenV auf patientenrelevante Zielgrößen in den folgenden Dimensionen Bezug genommen werden (4–6):

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit

### Studientyp

RCT und systematischen Übersichten von RCT werden im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (7) (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 Verfahrensordnung (5)).

### Publikationstyp

Verfügbarkeit von Vollpublikation, Ergebnissen aus Studienregistern, Synopse oder Studienbericht. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Hinsichtlich der Studiendauer oder der Sprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen. Da empfohlen wird die Behandlung mit Atezolizumab bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder einer nicht kontrollierbaren Toxizität fortzuführen, wurden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen.

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

		<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patienten <18 Jahre
Intervention	E2	Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im vorliegenden Anwendungsgebiet (zugelassene Dosierung und Anwendung)	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung der Wirkstoffkombination
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid <sup>a</sup>	A3	Andere Interventionen

		<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	A5	Alle Studientypen, die keine RCT sind Tierexperimentelle Studien retrospektive Studien
Publikationstyp	E6	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	A6	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation
Sprache	E7	Keine Einschränkung		
Studiendauer	E8	Keine Einschränkung		
a: nach Festlegung der zVT durch den G-BA CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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), 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 „kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC) im Stadium Extensive Stage“ zu identifizieren, wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und Embase 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 zwei Blöcken: Intervention und Studientyp. Für die Einschränkung auf den Studientyp wurde ein validierter Filter verwendet, welcher an die Syntax des verwendeten

Datenbankhosts PROQUEST angepasst wurde (8). Weitere Einschränkungen (z. B. Datum, Sprache) wurden nicht vorgenommen.

In der Cochrane-Library Datenbank CENTRAL wurde lediglich nach der Intervention gesucht. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen.

Die Datenbanken MEDLINE und Embase wurden über die Suchoberfläche von ProQuest Dialog® abgefragt (<http://search.proquest.com/professional/advanced>), die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages (The Cochrane Library: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>).

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A (Abschnitt 4-A1) dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) 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), 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 Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde, den Vorgaben entsprechend, in den Studienregistern clinicaltrials.gov, ICTRP Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (WHO = World Health Organization), 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, bzw. Advanced Search beim ICTRP, durchgeführt. Bei den Registern clinicaltrials.gov, ICTRP und EU-CTR wurde die Suche zusätzlich auf die Indikation Lungenkarzinom bzw. SCLC eingegrenzt.

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 verglichen, um Duplikate zu eliminieren. Aus den exportierten Ergebnissen wurden anschließend die Studien gemäß den in Tabelle 4-4 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Es wurde keine zeitliche Einschränkung der Suche vorgenommen.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert (Abschnitt 4-B1). 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 danach, soweit möglich, anhand der Titel und/oder Abstracts. Treffer, die aufgrund der in Tabelle 4-4 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-C1 für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel). 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. Bei Exklusion eines Eintrags wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-D1 für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel).

#### 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 wurde hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studie im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht und aus Publikationen.

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials**

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurden 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 6. März 2019 wurden dabei folgende Aspekte bewertet: (5)

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

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

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie wurde tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Abschließend wurde das Verzerrungspotenzial unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte 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. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete 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 der eingeschlossenen RCT folgte den Anforderungen des CONSORT-Statements. Hierfür wurden 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       |

<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.

- |  |                |
|--|----------------|
| • 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 |
| • 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.*

#### Populationen

Im Folgenden werden die Analysepopulationen der Studie IMpower133 definiert, die für die Nutzenbewertung als relevante RCT identifiziert wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Dabei wird auf die präspezifizierten und für die Nutzenbewertung relevanten Populationen, die FAS-Population und SAF-Population, eingegangen.

### ***Berücksichtigte Populationen***

#### *FAS-Population*

Die FAS-Population ist die primäre Population für die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit. Sie umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Sie entspricht der im Studienbericht berichteten ITT-Population. Die Datenanalyse bezüglich der FAS-Population erfolgte nach dem ITT-Prinzip, d. h. die Patienten wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet („as randomized“).

#### *SAF-Population*

Die SAF-Population ist die primäre Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit und umfasst alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Für die Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab + CE-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah („as treated“). Die Hauptanalyse basiert auf der gesamten Studiendauer, die Induktionsphase wird ergänzend dargestellt.

### ***Für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigte Populationen***

#### *China-Erweiterungskohorte*

Um für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Zulassung in China zu unterstützen, wurden gemäß Studienprotokoll nach Abschluss der Rekrutierungsphase der globalen Kohorte zusätzliche Patienten aus China (n=100) und Taiwan (n=10) in einer separaten Kohorte - im Folgenden als China-Erweiterungskohorte bezeichnet - in die Studie IMpower133 einbezogen. Die Daten der China-Erweiterungskohorte waren kein Bestandteil des Datenpakets für den Zulassungsantrag bei der EMA und wurden im gesamten europäischen Zulassungsprozess als nicht relevant erwartet. Des Weiteren liegen erhebliche Unterschiede in den Baseline-Charakteristika der globalen und der chinesischen Studienpopulation vor. Daher werden die Ergebnisse der China-Erweiterungskohorte nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen (siehe dazu 4.2.5.3) und im vorliegenden Dossier lediglich aus Transparenzgründen in einem separaten Kapitel (4.3.1.3.3) dargestellt.

Die Patienten der China-Erweiterungskohorte wurden nach dem gleichen Studienprotokoll und SAP der globalen Studienkohorte behandelt. Die Ergebnisse der China-Erweiterungskohorte wurden jedoch in zur globalen Studienpopulation separaten Studienberichten ausgewertet. Zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurde die FAS-Population (China-Erweiterungskohorte [„as randomized“]) und für die Verträglichkeit die SAF-Population (China-Erweiterungskohorte [„as treated“]) verwendet. Die Definitionen der beiden Populationen entsprechen denen der globalen Studienkohorte.

### **Patientencharakteristika**

Für die Studie IMpower133 wurde die untersuchte Studienpopulation genau charakterisiert. Hierfür wurden – soweit in der Studie angegeben – neben demografischen Charakteristika

auch die den Krankheitsstatus beschreibenden Charakteristika der Studienpopulation betrachtet.

1) Demografische und allgemeine Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Geografische Region
- Raucherstatus

2) Krankheitscharakteristika

- Baseline ECOG-PS
- Hirnmetastasen zu Baseline
- Tumor Mutationslast im Blut (bTMB = Blood tumor mutational burden) Biomarker Expression
- Summe des längsten Durchmessers (SLD = Sum of longest diameters) zu Baseline

## **Patientenrelevante Endpunkte**

### ***Mortalität: Gesamtüberleben***

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Dies entspricht der Definition dieses Endpunkts in den Leitlinien der Zulassungsbehörden für onkologische Studien (Definition EMA und Food and Drug Administration [FDA]) (9, 10). Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen und war der ko-primäre Endpunkt in der Zulassungsstudie 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 ES-SCLC ohne Perspektive auf Heilung. Die eindeutige Definition und Dokumentation sowie die implizierte Risiko-Nutzen-Abwägung dieses Endpunkts führen dazu, dass das Gesamtüberleben bei onkologischen Erkrankungen als zuverlässiger Endpunkt anerkannt wird (9–11). Im Dossier werden jeweils sowohl der relative Schätzer (HR) als auch das mediane Überleben in Monaten dargestellt.

### ***Morbidität: Progressionsfreies Überleben, Prüfarzt-basiert***

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat.

Eine Krankheitsprogression wird nach den gültigen Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien bestimmt (12). Die Patienten der Zielpopulation im vorliegenden Dossier befinden sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit palliativem Therapieziel. Im Vordergrund der Therapie steht daher ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression (13).

Dadurch kann auch die Verschlechterung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität verzögert werden. Dies ist unmittelbar patientenrelevant. Die EMA bewertet ein verlängertes progressionsfreies Überleben als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt (9). Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO) betrachtet progressionsfreies Überleben ebenfalls als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte (14).

### ***Morbidität: Tumoransprechen, Prüfarzt-basiert***

Das Tumoransprechen wurde als objektive Ansprechrates und Dauer des objektiven Ansprechens erhoben.

Die objektive Ansprechrates umfasst Patienten, die ein komplettes oder partielles Tumoransprechen erreicht haben. Die Beurteilung erfolgte mittels gültiger RECIST-Kriterien. Die DOR wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Messung eines objektiven Ansprechens (Vollständiges Ansprechen [CR = Complete response] oder Partielles Ansprechen [PR = Partial response]) und Progression oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat.

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 (10). Die Erhebung der objektiven Ansprechrates zur Beurteilung des Tumoransprechens ist in der Onkologie ein verbreitetes und etabliertes Vorgehen (12, 15). Auch die FDA akzeptiert die objektive Ansprechrates als validen Wirksamkeitsendpunkt und zieht diesen zur Erteilung der Zulassung heran (10, 16).

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 objektiven 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 liegen. Des Weiteren wird die Stabilisierung des Tumors von Patienten als positiv empfunden (20).

Für Roche stellen das Tumoransprechen sowie das progressionsfreie Überleben zwei eigenständige, patientenrelevante Endpunkte für (krankheitsbedingte) Morbidität dar. In der palliativen Situation ist das Ansprechen für den Patienten direkt fassbar und wirkt sich positiv auf seine Lebensqualität aus (21–24).

Die DGHO sieht in der Beurteilung von Ansprechen und Progression nach den RECIST-Kriterien eine validierte, standardisierte und robuste Methode der Messung des Krankheitsverlaufs (14, 25, 26). Die bildgebende Dokumentation des Krankheitsverlaufs nach definierten Kriterien stellt für die DGHO einen relevanten Grund für die Berücksichtigung in der Nutzenbewertung dar (27).

***Morbidität: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-LC13 und Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS***

Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten (28, 29). Der 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 (28–30):

- 1) Eine Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität (zwei Items)
- 2) Fünf Funktionsskalen: körperliche Funktion (fünf Items), kognitive Funktion (zwei Items), emotionale Funktion (vier Items), soziale Funktion (zwei Items), Rollenfunktion (zwei Items)
- 3) Drei Symptomskalen: Fatigue (Erschöpfung) (drei Items), Schmerz (zwei Items), Übelkeit (Nausea) und Erbrechen (Vomiting) (zwei Items)
- 4) Sechs Einzel-Items: Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, 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 unter Punkt 1) eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen unter Punkt 2) eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome (30). Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Die minimale klinisch wichtige Differenz (MID = Minimal important difference), ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte (31).

Der EORTC QLQ-LC13 ist ebenfalls ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung von Symptomen, speziell bei Patienten mit Lungenkrebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst insgesamt 13 Fragen (32). Er besteht sowohl aus einer Multi-Item-Skala für Dyspnoe und Schmerz (jeweils in der Brust, in Arm oder Schulter, oder an anderen Stellen) als auch den Einzel-Items zum Erheben der Intensität von Husten bzw. Bluthusten, peripherer Neuropathie, Mundschmerzen, Schluckbeschwerden und Alopezie. Er umfasst damit die typischen mit Lungenkrebs assoziierten Symptome und möglicherweise auftretende therapiebedingte Nebenwirkungen.

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 (31, 33, 34).

Unter einer Krebstherapie kann es zur Verschlechterung von Symptomen kommen. Das ist insbesondere in einem palliativen Setting wie dem ES-SCLC der Fall. Metastasen des SCLC treten vor allem im Gehirn, der Leber, den Nebennieren und in den Knochen auf (35). Solche Metastasen können ein breites Spektrum an Symptomen verursachen. Die Symptome beim SCLC unterscheiden sich grundsätzlich nicht von denen des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC = Non-small cell lung cancer) (36). Typisch sind Symptome wie Dyspnoe, Dysphagie, Schmerzen, Fatigue (Erschöpfung) und Appetitlosigkeit, die ein Resultat des Auftretens von Metastasen sein können, aber auch die allgemeine Beeinträchtigung des Patienten durch die fortgeschrittene Tumorerkrankung, die Therapie oder die psychische Reaktion darauf widerspiegeln. Das Erfassen entsprechender Symptome ist daher ein wichtiges Instrument zur Einschätzung einer durch die Therapie erreichten Kontrolle der Symptomatik als auch zur Erhebung von therapiebedingten Beeinträchtigungen. Mit den drei Symptomskalen Fatigue, Schmerz sowie Übelkeit und Erbrechen sowie den fünf Einzel-Items Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe 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 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in der Vergangenheit im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zweier onkologischer Medikamente bei Lungenkrebs entsprechend gehandhabt (37, 38).

Die Morbidität wurde zudem mittels der EQ-5D VAS, auf der die Befragten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) angeben, erhoben (39).

Die EQ-5D VAS stellt ein validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Bewertung des subjektiven Gesundheitszustandes dar, welches eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf einer Erkrankung und dem Gesamtüberleben ermöglicht (40–42) und daher in onkologischen Studien oft zum Einsatz kommt (43). Die persönliche Beurteilung des subjektiven Gesundheitszustands durch den Patienten selbst ist ein direktes Maß für die Morbidität. Die Veränderung des Gesundheitszustands ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV ein patientenrelevanter Therapieeffekt (4). Das zur Bewertung des subjektiven Gesundheitszustands verwendete Messinstrument ist hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Lungenkarzinom akzeptiert worden. Veränderungen des subjektiven Gesundheitszustands um mindestens 7 Punkte sind als klinisch relevant zu bewerten, im Weiteren wird konservativ ein Unterschied um 10 Punkte (26) betrachtet. Damit ist die Erfassung des subjektiven Gesundheitszustandes mittels der EQ-5D VAS patientenrelevant.

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

Direkt von Patienten berichtete Veränderungen des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sind patientenrelevante therapeutische Effekte. Auch das IQWiG erkennt in seinem Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung“ an (11). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten sollte durch eine Behandlung nicht verschlechtert, sondern im optimalen Fall verbessert (26) 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 (zwei Items) sowie die fünf Funktionsskalen für körperliche Funktion (fünf Items), kognitive Funktion (zwei Items), emotionale Funktion (vier Items), soziale Funktion (zwei Items) und Rollenfunktion (zwei Items) eingesetzt. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde häufig in onkologischen Studien angewandt (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 (30). Die MID, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte (31). Die einzelnen Items des EORTC QLQ-C30 zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ihre entsprechende Bewertung sind bereits im Abschnitt zur Symptomatik (Morbidität) dargestellt.

***Verträglichkeit***

UE sind jegliche nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignisse bei Patienten, denen eine Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 21.0) kodiert. Die Daten zu den UE wurden nach Häufigkeit und nach CTCAE-Grad des National Cancer Instituts (NCI), Version 4.0 (52), dargestellt. Laut Studienprotokoll sollten Ereignisse, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden können, nicht als UE erfasst werden. UE können eine direkte Übertragung der Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) auf in klinischen Studien messbare Endpunkte sein. Bei schweren (UE Grad  $\geq 3$ ; insb. auch UE Grad 5) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) ist unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen. Auch ein Behandlungsabbruch wegen UE, der mit einem Behandlungsstopp der gesamten Studienmedikation und/oder einer Umstellung des Therapieregimes einhergeht, stellt ein patientenrelevantes sowie medizinisch bedeutsames Ereignis dar. Dennoch ist eine detaillierte qualitative Analyse o.g. UE (UE Grad  $\geq 3$ , SUE, Behandlungsabbruch aufgrund UE) zur Bewertung des Ausmaßes auf Patientenrelevanz unabdingbar. Abweichungen eines Laborparameters beispielsweise, die vom Patienten nicht wahrgenommen werden und ohne medizinische Folgen bleiben, stellen nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar, auch wenn sie per Definitionem als schweres UE eingestuft werden.

Die generelle Verträglichkeit leitet sich aus folgenden Analysen ab:

- Patienten mit (jeglichem) UE
- Patienten mit UE Grad 3 – 4
  - Patienten mit UE Grad 3
  - Patienten mit UE Grad 4
- Patienten mit UE Grad 5
- Patienten mit SUE
- Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE

*Zur Analyse der Verträglichkeit werden folgende ergänzende Analysen zu unerwünschten Ereignissen durchgeführt:*

- Patienten mit häufigen UE – auf Ebene der SOC und PT
  - UE Grad 3 – 4, bei denen der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen  $\geq 2\%$  beträgt.
  - SUE, die bei  $\geq 2\%$  der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten.
  - UE, die in mindestens einem Behandlungsarm zum Behandlungsabbruch führten.
- Patienten mit AESI

### **Statistische Analysen auf Studienebene der IMpower133**

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Werte dargestellt. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zur Variable Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren in das Modell als Variable einbezogen. Gemäß den Vorgaben aus dem SAP der Studie IMpower133 wurden Stratifizierungsfaktoren mit weniger als zehn Ereignissen in einem Stratum (oder einer Kombination von Strata) von den stratifizierten Analysen ausgeschlossen. Aus diesem Grund wurden in das Modell die Variablen Geschlecht (weiblich, männlich) und Krankheitsschwere (ECOG-PS=0, ECOG-PS=1) einbezogen. Auf das Vorhandensein von Hirnmetastasen zu Baseline per IxRS als Stratifizierungsvariable wurde in der Analyse aufgrund der geringen Prävalenz verzichtet (53). Bei der Analyse der China-Erweiterungspopulation wurde aus demselben Grund zusätzlich auf ECOG-PS als Stratifizierungsvariable im Modell verzichtet. Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorlagen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen. Ebenso wurde aufgrund der zum Teil kleinen Fall- und Ereigniszahl auch bei den Subgruppenanalysen auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

### ***Time-to-Event-Analysen***

Time-to-Event (TTE)-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert. In dem Modell für die Wirksamkeitsendpunkte wurden neben dem Behandlungsarm auch die bei der

Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Geschlecht und Krankheitsschwere (bei der Analyse der China-Erweiterungspopulation lediglich Geschlecht) berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils das HR und das zugehörige 95%-KI dargestellt. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen Log-Rank-Test dargestellt. Die Berechnungen wurden in SAS<sup>®</sup> mit Hilfe der Verfahren PHREG und LIFETEST vorgenommen. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. Zudem wurden das 25%-Quantil und das 50%-Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95%-KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt. Die Analysen zu den patientenberichteten Endpunkten können sich von jenen des Studienberichts unterscheiden. Im Studienbericht wurde die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten bestätigten Verschlechterung um 10 Punkte in einer Symptomskala verwendet, während für die Analysen im vorliegenden Dossier die unbestätigte Verschlechterung betrachtet wird.

### ***Analyse binärer Endpunkte***

Zum Vergleich des binären Endpunkts Objektive Ansprechrates wurden die in den Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße (Absolute Risikoreduktion [ARR], Odds Ratio [OR], Relatives Risiko [RR]) und die zugehörigen 95%-KI berechnet und dargestellt (7). Die inhaltliche und statistische Interpretation basiert auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wird für das relative Risiko angegeben. Um den Transfer zu den vom IQWiG-definierten Schwellenwerten zu ermöglichen, werden im Fall von relativen Risiken  $>1$  und statistisch signifikanten Ergebnissen zusätzlich noch reversionierte relative Risiken (rRR) dargestellt.

Die oben aufgeführten Effektmaße wurden modellbasiert z. B. unter Anwendung eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Für die Analyse von binären Endpunkten, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Geschlecht und Krankheitsschwere (bei der Analyse der China-Erweiterungspopulation lediglich Geschlecht) in das Modell einbezogen. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS<sup>®</sup> und der Prozedur GENMOD durchgeführt.

### ***Analyse patientenberichteter Endpunkte***

Für die Analyse der patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS wurden die metrisch skalierten Subskalen mittels TTE-Analysen auf Basis von validierten oder etablierten Schwellenwerten dargestellt. Alle Analysen basieren auf dem Zeitraum von Studienbeginn bis zu sechs Monate im Follow-up (54).

### ***Analyse von Verträglichkeitsendpunkten***

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

Die Inzidenzen für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad können sich von jenen des Studienberichts unterscheiden (53). Anders als für die Inzidenzen wurde für die TTE-Analysen das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses in der jeweiligen Schwereklasse verwendet.

#### **Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)**

Für die Subgruppen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens relevant waren (Alter, Geschlecht, Geographische Region, Krankheitsschwere, ethnische Zugehörigkeit, Raucherstatus und Hirnmetastasen), wurden Tests auf Interaktionen durchgeführt. Diese Tests wurden für die TTE-Analysen in SAS<sup>®</sup> mit Hilfe der Verfahren PROC PHREG durchgeführt. Dafür wurde ein Interaktionsterm (Treatment-by-subgroup) in das Modell eingefügt und ein Likelihood-Ratio-Test nach dem Modell ohne Interaktionsterms berechnet. Typ-3-Tests wurden mit der Option Likelihood-Ratio-Test spezifiziert. Die Interaktionstests für das RR wurden auch in SAS<sup>®</sup> mit Hilfe der Verfahren PROC GENMOD durchgeführt, die p-Werte wurden ebenfalls 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

---

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

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 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.*

Um für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Zulassung in China beantragen zu können, wurden gemäß Studienprotokoll zusätzlich Patienten aus China (n=100) und Taiwan (n=10) in einer separaten Kohorte - im Folgenden als China-Erweiterungskohorte bezeichnet - in die Studie einbezogen. Es handelt sich dabei zwar nicht um eine separate Studie, allerdings um eine separat ausgewertete Kohorte. Der Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit CE wird nur basierend auf der globalen Studienpopulation abgeleitet. Daher stellt Roche die Ergebnisse der China-Erweiterungskohorte auf Endpunktebene im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier lediglich aus Transparenzgründen in einem separaten Kapitel (4.3.1.3.3) ergänzend zur vollumfänglichen Auswertung der globalen Studienpopulation dar. Eine Berechnung und Darstellung von gepoolten Ergebnissen zwischen der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte wird aus folgenden regulatorischen und medizinischen Gründen als nicht relevant erachtet:

- Regulatorische Gründe
  - Die Daten der chinesischen Erweiterungskohorte waren nicht Bestandteil des Datenpakets, auf dessen Basis die Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet - Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid beim ES-SCLC - im Oktober 2018 bei der EMA beantragt wurde.
- Medizinische Gründe

Viele Baselinecharakteristika mit teilweise erheblicher prognostischer Bedeutung beim SCLC sind zwischen den beiden Kohorten (der globalen Studienpopulation und der

---

<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.

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

China-Erweiterungskohorte) nicht vergleichbar. Dabei gibt es positive prognostische Faktoren, die in der globalen Studienpopulation überwiegen, wie auch solche, die in der China-Erweiterungskohorte mehrheitlich vorliegen:

- Ethnische Zugehörigkeit: Per Definition sind in der China-Erweiterungskohorte nur asiatische Patienten vertreten, in der globalen Studienpopulation sind es 17% asiatische Patienten und 80% weiße Patienten. Letztere zeigen in einigen Studien eine günstigere Prognose, sodass die globale Population prognostisch günstiger zusammengesetzt ist (55).
- Altersgruppenverteilung: Ca. 70% der Patienten in der China-Erweiterungskohorte sind <65 Jahre vs. 54% der Patienten in der globalen Studienpopulation. Das deutlich niedrigere Alter begünstigt prognostisch die Patienten der China-Erweiterungskohorte (55–58).
- Geschlechterverteilung: Nur ca. 20% der Patienten in der China-Erweiterungskohorte sind weiblich vs. 35% in der globalen Studienpopulation; da das weibliche Geschlecht in mehreren größeren Studien als positiver Prognosefaktor identifiziert wurde (55–57, 59–61), ist diesbezüglich die globale Studienpopulation prognostisch günstiger zusammengesetzt.
- ECOG-PS: Ca. 92% der Patienten in der China-Erweiterungskohorte weisen einen ECOG-PS von 1 auf vs. 65% der globalen Studienpopulation. Ein guter Allgemeinzustand ist ein allgemein anerkannter positiver Prognosefaktor, dessen Bedeutung auch für das SCLC gezeigt wurde (55, 57–61); auch bezüglich dieses Kriteriums ist damit die globale Studienpopulation prognostisch günstiger einzuschätzen.
- Raucherstatus: Ein Drittel der Patienten in der China-Erweiterungskohorte haben nie geraucht, im Vergleich zu 3% der globalen Studienpopulation. Dies spielt gerade beim SCLC eine wichtige Rolle. In Studien zeigten Raucher bzw. Ex-Raucher gegenüber Niemals-Rauchern eine deutlich schlechtere Prognose (56), sodass die globale Population diesbezüglich deutlich benachteiligt ist.

Insgesamt sind die Patienten der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte bereits aufgrund von beobachtbaren und erfassten Prognosemerkmalen so heterogen, dass ein Vergleich (oder eine Meta-Analyse) der Ergebnisse beider Studien keine sinnvollen Ergebnisse liefern kann. Darüber hinaus gibt es wichtige Prognosefaktoren wie z. B. den sozioökonomischen Status, der zwar in den Studien so gut wie nie erfasst wird, aber dennoch ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben beim SCLC ist (56). Selbst bei guter Übereinstimmung der beobachteten Faktoren wäre damit die Aussagefähigkeit einer gepoolten Analyse kritisch zu hinterfragen; in Anbetracht der ausgesprochen heterogenen Verteilung prognostisch wichtiger Ausgangsmerkmale ist eine solche Analyse nicht geeignet, die Evidenzbasis für die Nutzenbewertung zu verbessern.

#### 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.*

Nicht zutreffend.

#### 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.*

Nach klinischem Studienprotokoll und SAP vorgesehene Subgruppen werden im Rahmen der CONSORT Tabelle detailliert beschrieben (siehe dazu Tabelle 4-80).

Subgruppenanalysen wurden für sämtliche Hauptanalysen, die für die Bewertung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.3.1.3 herangezogen werden, dargestellt, bezogen auf patientenrelevante Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Die Hauptanalysen beziehen sich auf die FAS-Population bzw. SAF-Population für die Verträglichkeitsendpunkte, die gesamte Studiendauer und die für die Nutzenbewertung relevanten Analysezeitpunkte (siehe Tabelle 4-16). Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit beziehen sich auf unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 – 4, der Grade 3, 4 und 5, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses.

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

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

### **Untersuchte Subgruppen mit Rationale**

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffektes von Atezolizumab + CE im Vergleich zu Placebo + CE zu erhalten, wurden im vorliegenden Dossier Subgruppen gemäß den aufgeführten Merkmalen analysiert bzw. potenzielle Effektmodifikatoren für die patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erläutert. Als Subgruppenmerkmale wurden zum einen die im Studienprotokoll definierten und bei der Randomisierung angewandten Stratifikationsfaktoren berücksichtigt, sowie alle zusätzlich im Protokoll und SAP für Subgruppenanalysen präspezifizierten Variablen für demographische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika und prognostisch und/oder prädiktiv relevante Parameter. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit wurden nur die nach SGB V relevanten Subgruppen Alter, Geschlecht, geografische Region und Krankheitsschwere (ECOG-PS) auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.

Folgende Subgruppen waren in der IMpower133-Studie präspezifiziert (à priori definierte Subgruppen):

- Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich; Stratifizierungsfaktor)
- Krankheitsschwere (ECOG-PS=0, ECOG-PS=1; Stratifizierungsfaktor)
- Ethnische Zugehörigkeit (weiß, asiatisch, andere)
- Raucherstatus (nie, gegenwärtig, früher)
- Hirnmetastasen (ja, nein; Stratifizierungsfaktor nur für Randomisierung)<sup>7</sup>

*Zusätzlich dargestellte Subgruppen:*

- Geografische Region

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

## **SGB V Subgruppen**

### ***Alter***

Der Trennpunkt zur Unterscheidung von jüngeren und älteren Patienten ist die Altersgrenze von 65 Jahren. Sowohl die europäische als auch die amerikanische Zulassungsbehörde fordern ausdrücklich eine gesonderte Betrachtung von älteren Patienten (62, 63). Dies ist insbesondere deshalb gerechtfertigt, weil das mittlere Erkrankungsalter von Patienten mit SCLC in Deutschland im Jahr 2013 68 Jahre für männliche und 66 Jahre für weibliche Erkrankte betrug (64) und auch der Anteil älterer Menschen an der Gesamtpopulation stetig weiter zunimmt. Es wurde für die meisten Tumorerkrankungen ein prognostisch negativer Einfluss des höheren Lebensalters gezeigt, so auch für Patienten, die wegen eines ES-SCLC behandelt wurden (55–57, 59). Zudem haben ältere Patienten aufgrund ihrer Komorbiditäten, möglicher Begleitmedikationen und unter Umständen eingeschränkter Organfunktionen ein höheres Risiko, Nebenwirkungen zu entwickeln oder aber Nebenwirkungen zu zeigen, die in jüngeren Patientengruppen nicht oder in anderer Häufigkeit beobachtet werden. Für den Faktor Alter wird die Subgruppe mit zwei Kategorien <65 Jahre und ≥65 Jahre ausgewertet. Diese Unterscheidung stellt auch einen nach SGB V relevanten Subgruppenfaktor im Hinblick auf den Aspekt Verträglichkeit dar.

### ***Geschlecht***

Die Differenzierung erfolgt nach Geschlecht männlich oder weiblich und stellt einen präspezifizierten Stratifizierungsfaktor dar. Für Patienten mit Lungenkarzinom (sowohl bei SCLC als auch bei NSCLC) kann aus demografischen Daten seit Ende der 1990er Jahre eine

---

<sup>7</sup> Das Vorhandensein von Hirnmetastasen war im Protokoll als Stratifikationsfaktor für Randomisierung und als Stratifikationsvariable für die Analyse geplant. Aufgrund der geringen Prävalenz der Hirnmetastasen wurde darauf verzichtet Hirnmetastasen weiter als Stratifizierungsvariable in der Analyse zu verwenden.

Abnahme der Erkrankungshäufigkeiten bei Männern bei gleichzeitig zunehmender Erkrankungsraten für Frauen abgeleitet werden. Die Ursache für die Änderungen wurde auf eine unterschiedliche Entwicklung des Rauchverhaltens zwischen den Geschlechtern zurückgeführt (65). Die 5-Jahresüberlebensrate ist beim SCLC deutlich schlechter als beim NSCLC: Fünf Jahre nach der Diagnosestellung sind nur mehr 6,5% der männlichen Patienten bzw. 8,9% der weiblichen Patientinnen mit SCLC am Leben (64). Zudem ist das weibliche Geschlecht beim SCLC als statistisch unabhängiger, günstiger Prognosefaktor identifiziert worden (56, 57, 59–61). Die insgesamt etwas höheren Überlebensraten von Frauen mit Lungenkarzinom sind dabei offensichtlich weitgehend unabhängig von Histologie, Tumorstadium und Alter (66). Daher soll gemäß prä-spezifiziertem Stratifizierungsfaktor untersucht werden, ob das Geschlecht einen Einfluss auf den Behandlungserfolg hat. Auch nach SGB V ist die geschlechtsspezifische Unterscheidung ein relevantes Subgruppenmerkmal im Hinblick auf die Verträglichkeit.

### ***Geografische Region (anstelle von Zentrums- und Ländereffekten)***

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

- Mortalitätsstudien in der Onkologie, in denen es keinen Anlass für die Annahme gibt, dass der Zentrumseffekt einen Einfluss auf die Primär- und Sekundärvariablen hat (67).

Zentrumseffekt: Bei einem hohen Anteil kleiner Zentren (d. h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Zudem können Zentren zum Teil sehr heterogen sein (niedergelassener Arzt vs. große Klinik mit vielen unterschiedlichen Sub-Prüfärzten) und daher nicht als gleichwertig betrachtet werden (67).

- Ländereffekt: Bei einem hohen Anteil kleiner Länder (d. h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Der Anteil der Patienten, die in einzelnen Ländern rekrutiert werden, hängt von der Rekrutierungsgeschwindigkeit und der Anzahl der teilnehmenden Zentren ab, sodass in internationalen Studien in einzelnen Ländern häufig nur sehr wenige Patienten vertreten sind (67).

Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Länder mit wenigen Patienten hoch, wird ein Fokus auf diese als nicht sinnvoll erachtet (67). Speziell in Studien mit erwartungsgemäß kleinen Zentren, die überwiegend wenige Patienten pro Zentrum aufweisen, sollte deshalb ein „Pooling“ von Zentren präspezifiziert werden und verblindet erfolgen. Die Regeln für ein Pooling sollten zum Ziel haben, Homogenität für wichtige Einflussfaktoren auf die Messung und das Ergebnis der Primärvariablen zu erhalten (67). Ein Pooling von kleinen Zentren über verschiedene geografische oder politische Einheiten hinweg, bei gleichzeitiger Beibehaltung großer Zentren, ist deshalb nicht angebracht. Ein Pooling auf der Ebene „geografische Region“ hingegen ist nicht nur in der International Council for Harmonisation of Technical

Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen in sich homogen hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren sind. Im vorliegenden Ergebnisbericht wurde ein Pooling auf Ebene der präspezifizierten geografischen Region („Europa“, „Amerika“ und „Asien-Pazifik oder Australien“) durchgeführt, da viele kleine Zentren beteiligt sind und eine Regionsdefinition gewählt wurde, die nach medizinischen Überlegungen homogen im Hinblick auf die Behandlungseffekte ist und so der Einfluss gegebenenfalls unterschiedlicher Versorgungssituationen untersuchbar wird.

Tabelle 4-5: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der Studie IMpower133 in den Kategorien gesamt, <10 Patienten bzw. ≥10 Patienten in allen Armen

Patienten in allen Armen	Zentrum			Länder			Region		
	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten
<10	106	100	100	17	81	50,9	0	0	n.a.
≥10	0	0	n.a.	4	19	49,1	3	100	100
Gesamt	106	100	100	21	100	100	3	100	100

n: Anzahl; n.a.: nicht auswertbar  
Quelle: (68)

Für eine belastbare Analyse müssen ausreichend hohe Patientenzahlen vorhanden sein, um gesicherte Aussagen über mögliche Unterschiede zu machen. Erst auf der Ebene „Region“ haben alle Einheiten (d. h. Regionen) mehr als zehn Patienten pro Behandlungsarm. Ein Pooling unter der Ebene von Regionen ist zwar möglich, eine gesonderte Auswertung nach Zentrums- und Ländereffekten aufgrund der hohen Anzahl an Zentren mit jeweils wenigen Patienten aber weder sinnvoll noch belastbar interpretierbar (Tabelle 4-5).

Die Studie IMpower133 wurde weltweit in den Regionen Europa, Amerika und Asien-Pazifik durchgeführt. Generell zielt ein Studienprotokoll darauf ab, möglichst homogene Voraussetzungen für die Bewertung der Effektivität und Verträglichkeit einer neuen experimentellen Therapie zu gewährleisten. Dennoch können sich medizinische Standards in unterschiedlichen Ländern und Regionen der Welt aufgrund der lokalen Vorgehensweise unterscheiden.

### **Krankheitsschwere**

Der Faktor Krankheitsschwere wurde anhand des ECOG-PS erfasst und beschreibt die symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patienten mit malignen Erkrankungen. Beim Lungenkarzinom gilt der ECOG-PS darüber hinaus als prognostischer Faktor (55, 57–61). Die Therapiealgorithmen deutscher wie auch internationaler Leitlinien beziehen den ECOG-PS des Patienten in die jeweiligen Therapieempfehlungen mit ein (36, 69, 70). Die Studie IMpower133 schloss Patienten mit

ECOG-PS 0 oder ECOG-PS 1 ein. ECOG-PS 0-Patienten zeigen keine oder nur geringe Krankheitszeichen und sind ohne Einschränkungen körperlich normal aktiv. Patienten mit ECOG-PS 1 zeigen leichte Einschränkungen ihrer körperlichen Aktivitäten durch Krankheitszeichen, können aber leichtere Arbeiten bewältigen und zum Beispiel auch ambulant therapiert werden (71). Die ECOG-PS Stadien 0 und 1 repräsentieren einen guten Allgemeinzustand und waren - wie für Studien mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren (72, 73) - beim SCLC in der palliativen Erstlinie auch als Selektionskriterium für die Patientenpopulation der Studie IMpower133 vorgegeben. Gemäß SGB V ist die Differenzierung nach Krankheitsschwere ein Subgruppenmerkmal für die Verträglichkeitsbetrachtungen. In der Studie IMpower133 war der ECOG-PS ein präspezifizierter Stratifizierungsfaktor.

## **Weitere Subgruppen**

### ***Ethnische Zugehörigkeit***

Gemäß den amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden ist dies bei multinationalen Studien ein zu berücksichtigender Aspekt, da sich ethnische Subgruppen aufgrund von Metabolismus oder Ausscheidung von Arzneimitteln unterscheiden können (74, 75). Auch unterscheiden sich ethnische Gruppen in Hinblick auf äußere Faktoren wie Umwelt oder Diät oder auch aus Kombinationen mehrerer dieser beschriebenen Differenzierungsmöglichkeiten. Wesentliche Unterschiede zwischen asiatischen und weißen Patienten wurden beispielsweise für die Verträglichkeit der Therapie mit PD-(L)1-Inhibitoren gezeigt (76). Die Ursachen dafür sind nicht exakt geklärt, werden aber in den – ebenfalls in der Literatur dokumentierten – genetischen Unterschieden zwischen den Ethnien (77, 78) vermutet.

### ***Raucherstatus***

Rauchen ist ein relevanter Risikofaktor für die Entwicklung von Lungenkrebs. Der Raucherstatus gehört zu den wichtigsten Prognosefaktoren für das SCLC (56). Er wird im Rahmen der Diagnostik bei klinischem und/oder radiologischem Verdacht auf ein Lungenkarzinom erhoben (36, 79). Eine europäische Studie aus dem Jahr 2001 zeigte bei Männern ein 24fach höheres Risiko für aktive Zigarettenraucher, an Lungenkrebs zu erkranken, als für lebenslange Nichtraucher. Frühere Raucher (Ex-Smoker) hatten der Untersuchung zufolge ein 7,5fach höheres Risiko (80). Gemäß der oben dargestellten Risiko-Struktur wurden die Patienten in der Studie IMpower133 vordefiniert unterteilt in Nie-Raucher, aktive Raucher und frühere Raucher.

### ***Hirnmetastasen***

Das Vorhandensein von Hirnmetastasen (per IxRS) war im Protokoll als Stratifikationsfaktor für die Randomisierung und als Stratifikationsvariable für die Analyse geplant. Aufgrund der geringen Prävalenz der Hirnmetastasen (per IxRS; vorhanden, nicht vorhanden) wurde darauf verzichtet, Hirnmetastasen weiter als Stratifikationsvariable in der Analyse zu verwenden (53). Da das Merkmal Hirnmetastasen ein prognostischer Faktor des SCLC darstellt (81, 82), wurde das Merkmal als relevante Subgruppe aufgenommen.

## **Nicht berücksichtigte Subgruppen**

### ***PD-L1 Expression***

Grundsätzlich muss beim Einsatz eines anti-PD-L1-Antikörpers die Expression des Programmed death-ligand 1 (PD-L1) auf Tumor- und/oder Immunzellen als möglicher prädiktiver Marker erwogen werden. Bisherige Studien haben in einigen Entitäten einen Einfluss der PD-L1-Expression auf die Wirksamkeit von anti-PD-(L)1-Antikörpern gezeigt, bei anderen Tumorformen dagegen gab es keinen solchen Zusammenhang.

Beim SCLC ist die Gewinnung von Gewebeproben, die für eine validierte PD-L1-Testung geeignet sind, gegenüber anderen Tumorformen wie z. B. dem NSCLC deutlich erschwert. Gleichzeitig ist die Expression des PD-L1 in Geweben von SCLC nach der vorliegenden Literatur deutlich heterogener und insgesamt weniger stark ausgeprägt als bei anderen Entitäten (83–85). Damit ist auch dann, wenn die Biopsie von geeignetem Gewebe gelingt, die Wahrscheinlichkeit für eine positive PD-L1-Expression gering. Des Weiteren nimmt eine Biopsie mit anschließender Immunhistochemie (IHC)-Testung wertvolle Zeit in Anspruch, was zum in allen Leitlinien empfohlenen unverzüglichen Behandlungsbeginn im Widerspruch steht.

Aufgrund der genannten Gründe wurde das Protokoll der Studie IMpower133 mit Protokollversion 3 geändert (79). Das ursprüngliche Protokoll der Studie IMpower133 sah die Verfügbarkeit von für die PD-L1-Testung geeignetem Gewebe als verbindliches Einschlusskriterium vor (86). Um eine möglichst hohe Repräsentativität der Studienpopulation in Bezug auf den diagnostischen und therapeutischen Alltag sicherzustellen, konnten nach der Protokolländerung auch Patienten ohne Vorliegen einer geeigneten Gewebeprobe eingeschlossen werden.

Aufgrund dieser Protokolländerung ist nicht bei allen Patienten der Studie IMpower133 für die PD-L1-Testung geeignetes Gewebe verfügbar. Somit wäre eine Prüfung auf Effektmodifikation stark verzerrt und nicht aussagekräftig. Daher wurde auf die Subgruppenanalyse verzichtet.

### ***Blut-basierte Tumor-Mutationslast (bTMB)***

Im Rahmen der Studie IMpower133 wurden zusätzliche explorative Biomarkeranalysen durchgeführt, um mögliche prädiktive Einflüsse dieser Marken auf das Ansprechen der Patienten auf die Therapie, sowie mögliche Wirksamkeits- und oder Nebenwirkungseffekte zu verstehen. Eine Subgruppenanalyse nach der bTMB war im Studienprotokoll zwar nicht vorgesehen (79), wurde aber als explorative Analyse (mit den Cut-off-Punkten 10 bzw. 16 Mutationen/Megabase) durchgeführt und im CSR dargestellt (53). Diese Auswertung ergab keinerlei prädiktive Aussage des bTMB (87), weshalb auf die entsprechende Subgruppenanalyse für das vorliegende Dossier verzichtet wurde.

## Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen

### *Interaktionstests für Subgruppen*

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

Es erfolgte die inhaltliche Prüfung a) auf Konsistenz der Interaktionen mittels kombinatorischer, statistischer Aspekte und b) bezüglich der medizinisch-biologischen Relevanz. Die Anzahl der inhaltlich sinnvollen Interaktionstests lässt sich wie folgt darstellen (siehe Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests

<b>IMpower133</b>	<b>Mortalität</b>	<b>Morbidität</b>	<b>Gesundheits- bezogene Lebensqualität</b>	<b>Verträglichkeit</b>	<b>Insgesamt</b>
Anzahl der Endpunkte	1	22 <sup>b</sup>	6	7	36
Anzahl der Subgruppen	7	7	7	4	-
Durchführbare Subgruppenanalysen maximal	<b>7</b>	<b>154</b>	<b>42</b>	<b>28</b>	<b>231</b>
Durchgeführte Subgruppenanalysen <sup>a</sup>	<b>5</b>	<b>107</b>	<b>30</b>	<b>22</b>	<b>164</b>
Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05$	<b>0,25</b>	<b>5,35</b>	<b>1,5</b>	<b>1,1</b>	<b>8,2</b>

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

b: Das Item „finanzielle Schwierigkeiten“ wird nicht berücksichtigt, da es auch nicht zur Bewertung in der Kategorie Morbidität herangezogen wird.

KI: Konfidenzintervall

### Konsistenz der Interaktionen mittels kombinatorischer, statistischer Aspekte

Es ergaben sich insgesamt 164 medizinisch relevante und hinsichtlich der Fallzahlen belastbare Einzeltests. Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5%-Signifikanzniveau, sondern gemäß  $\alpha^*=1-(1-\alpha)^k$  mit [ $\alpha=0,05$  (zweiseitig) und  $k$ =Anzahl der Vergleiche] einem Niveau von mehr als 99,9%. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung nahezu 100%. Deshalb wurde als methodisches Kriterium für Konsistenz eines Subgruppeneffektes über Endpunkte hinweg lediglich bei überzufällig häufigen Interaktionstests von einem möglichen

Signal ausgegangen. Gleichzeitig muss die Basis für das jeweilige Ergebnis eine ausreichend große Zahl von Patienten oder Ereignissen sein.

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

### **Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen mit überzufällig häufig signifikanten Interaktionstests**

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

Aus dem Verständnis medizinisch-biologischer Zusammenhänge, können die in klinischen Studien identifizierten überzufällig häufigen Interaktionen von Ergebnissen mit Effektmodifikatoren in vielen Fällen begründet werden. Jedoch lässt sich nicht jede Interaktion durch eine medizinisch-biologische Rationale erklären. Selbst bei Vorliegen einer „potenziellen“ Rationale muss diese nicht immer zutreffen. Deshalb ist es wichtig, die Gesamtschau aller vorgefundenen Interaktionen zu betrachten und zu prüfen, ob sich ein vermuteter medizinisch-biologischer Zusammenhang auch konsistent über alle Ergebnisse in diesem Kontext hinweg erklären lässt.

#### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. 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>8</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>9</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>10</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>11</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

<sup>8</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>9</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>10</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>11</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.



Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</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>13</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, wurde auf die Darstellung und die Beschreibung der Methodik von indirekten Vergleichen verzichtet.

---

<sup>12</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</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)
- 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 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
IMpower133 (NCT02763579; GO30081)	ja	ja	laufend	Studienbeginn: 06/2016	<u>Arm A:</u> Atezolizumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin  <u>Arm B:</u> Placebo in Kombination mit Etoposid und Carboplatin
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle 4-7 haben den Stand vom 06.08.2019.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

#### 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.*

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 06.08.2019 in MEDLINE, CENTRAL und EMBASE durchgeführt. Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-4) wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt (Siehe 4.2.3.4).

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt fünf Dokumente, die im Volltext gesichtet wurden. Eines davon stellte sich nach dem Volltextscreening als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien heraus (siehe Anhang 4-C, Abschnitt 4-C1). Es konnten über die bibliografische Literaturrecherche somit eine relevante Volltextpublikation und drei Registereinträge zur relevanten Studie IMpower133 identifiziert werden (87–90).

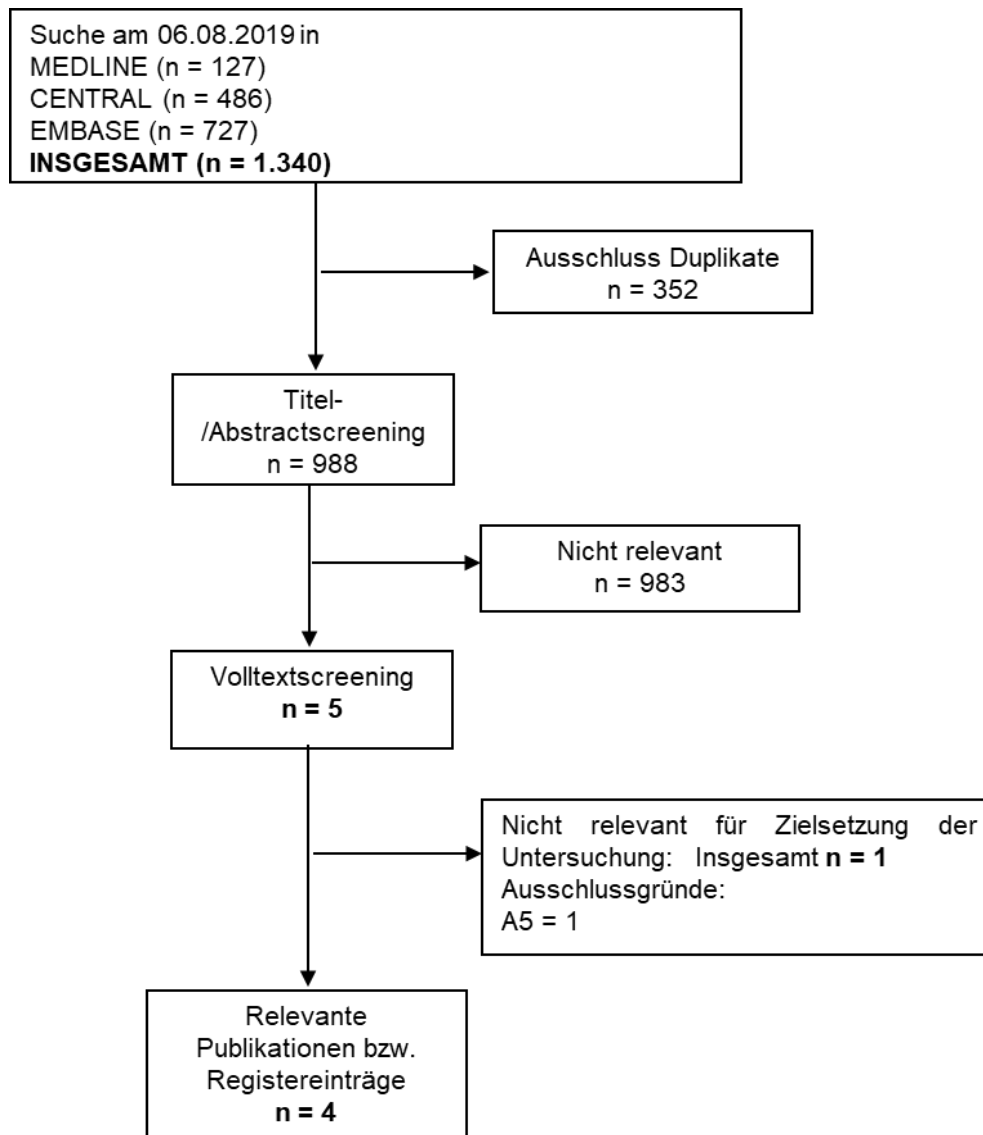


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – 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)
IMpower133 (NCT02763579; GO30081, JPRN- JapicCTI- 163303, EudraCT 2015- 004861-97)	Clinicaltrials.gov (91) ICTRP (92, 93) EU-CTR (94) PharmNet.Bund (95)	ja	ja	laufend
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; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 06.08.2019 für alle Register durchgeführt.

Letztendlich konnte über die Studienregistersuche eine relevante Studie identifiziert werden (91–95). Diese Registereinträge sind der Zulassungsstudie IMpower133 zuzuordnen.

#### **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 4-10: 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, zusätzlich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>						
IMpower133	ja	ja	nein	ja (53, 96–98)	ja (91–95) aus CENTRAL: (88–90)	ja (87)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. 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.

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

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IMpower133	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage (ES-SCLC) in der ersten Therapielinie	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid (Induktionsphase) gefolgt von Atezolizumab Erhaltungsphase (N=201) Placebo + Carboplatin + Etoposid (Induktionsphase) gefolgt von Placebo Erhaltungsphase (N=202)	Laufend, Patientenrekrutierung beendet. Randomisierung erster Patient: 6. Juni 2016 Randomisierung letzter Patient: 31. Mai 2017 Konfirmatorische Analyse des PFS nach 360 (geplant 295) Ereignissen parallel zur Analyse als Interimanalyse geplanten, durch das Erreichen der prä-spezifizierten statistischen Stoppregel und der geplanten Eventzahlen, jedoch als konfirmatorisch geltenden OS-Analyse nach 238 (geplant 240) Ereignissen am 24. April 2018. Von der EMA geforderte explorative OS Analyse am 24.01.2019 nach 302 OS Ereignissen	106 Zentren in 21 Ländern: Australien 11 (3), Brasilien 4 (3), Chile 6 (2), China 1 (1), Deutschland 9 (5), Frankreich 7 (4), Griechenland 11 (3), Italien 15 (6), Japan 42 (13), Mexiko 4 (1), Österreich 20 (4), Polen 45 (6), Russland 30 (6), Serbien 15 (3), Spanien 25 (6), Südkorea 17 (4), Taiwan 9 (3), Tschechische Republik 17 (3), Ungarn 19 (4), Vereinigte Staaten von Amerika 86 (22), Vereinigtes Königreich 10 (4)  Beginn 06/2016- noch laufend	<u>Ko-primäre Endpunkte:</u> -PFS Prüfarzt-basiert (RECIST v.1.1) -OS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> -ORR Prüfarzt-basiert (RECIST v.1.1) -DOR Prüfarzt-basiert (RECIST v.1.1) -PFS Rate nach 6 Monaten und 1 Jahr -OS Rate nach 1 und 2 Jahren -Zeit bis zur Verschlechterung der PRO anhand von EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 <u>Verträglichkeitsendpunkte:</u> -UE -Immunogenität <u>Explorative Endpunkte</u> -PFS, ORR, DOR Prüfarzt-basiert (modified RECIST v.1.1) im Atezolizumab + CE-Arm -Gesundheitsstatus anhand EQ-5D-5L



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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>CE: Carboplatin und Etoposid; DOR: Dauer des objektiven 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 Cancer Module 13; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Gesundheitsfragebogen; ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; N: Anzahl Patienten; ORR: Objektive Ansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

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

Studie	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid	Placebo + Carboplatin + Etoposid	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
IMpower133	<b>Induktionsphase</b> <u>Atezolizumab</u> 1.200 mg intravenös + <u>Carboplatin</u> AUC von 5 mg/mL/min intravenös + <u>Etoposid</u> 100 mg/m <sup>2</sup> intravenös	<b>Induktionsphase</b> <u>Placebo</u> intravenös + <u>Carboplatin</u> AUC von 5 mg/mL/min intravenös + <u>Etoposid</u> 100 mg/m <sup>2</sup> intravenös	<b>Induktionsphase</b> <u>Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid</u> Behandlung in vier 21-tägigen Zyklen: Tag 1: 1.200 mg Atezolizumab intravenös verabreicht alle 21 Tage gefolgt von intravenös Carboplatin AUC von 5 mg/mL/min, gefolgt von 100 mg/m <sup>2</sup> Etoposid intravenös Tag 2 und 3: 100 mg/m <sup>2</sup> Etoposid intravenös vs. <u>Placebo + Carboplatin + Etoposid</u> Behandlung in 21-tägigen Zyklen: Tag 1: Placebo intravenös verabreicht alle 21 Tage gefolgt von intravenös Carboplatin AUC von 5 mg/mL/min, gefolgt von 100 mg/m <sup>2</sup> Etoposid intravenös Tag 2 und 3: 100 mg/m <sup>2</sup> Etoposid intravenös
	<b>Erhaltungsphase</b> <u>Atezolizumab</u> 1.200 mg intravenös	<b>Erhaltungsphase</b> <u>Placebo</u> intravenös	<b>Erhaltungsphase</b> <u>Atezolizumab</u> 1.200 mg intravenös verabreicht alle 21 Tage vs. <u>Placebo</u> intravenös verabreicht alle 21 Tage
			Vor Erhalt der ersten Atezolizumab/Placebo Dosis war keine Prämedikation erlaubt. Ab Zyklus ≥ 2 war auf Anweisung des behandelnden Arztes eine Prämedikation mit Antihistaminen möglich. Dosisanpassungen waren nur für Carboplatin + Etoposid, nicht aber Atezolizumab/Placebo zulässig. Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression (RECIST v1.1) oder inakzeptabler Toxizität
AUC: Fläche unter Kurve; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographische und allgemeine Charakteristika sowie Krankheitscharakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus der RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **globale Studienpopulation**, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Studie IMpower133	Placebo + Carboplatin + Etoposid	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid	Total
N	202	201	403
<b>Alter (in Jahren)</b>			
n	202	201	403
Mittelwert (STD)	63,6 (9,0)	63,8 (8,8)	63,7 (8,9)
Median	64,0	64,0	64,0
Min–Max	26 – 87	28 – 90	26 – 90
<b>Altersgruppe (Anzahl [%])</b>			
n	202	201	403
<65	106 (52,5)	111 (55,2)	217 (53,8)
≥65	96 (47,5)	90 (44,8)	186 (46,2)
<b>Geschlecht (Anzahl [%])</b>			
n	202	201	403
Männlich	132 (65,3)	129 (64,2)	261 (64,8)
Weiblich	70 (34,7)	72 (35,8)	142 (35,2)
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl [%])</b>			
n	202	201	403
Weiß	159 (78,7)	163 (81,1)	322 (79,9)
Asiatisch	36 (17,8)	33 (16,4)	69 (17,1)
Andere	7 (3,5)	5 (2,5)	12 (3,0)
<b>Geografische Region (Anzahl [%])</b>			
n	202	201	403
Europa	107 (53,0)	116 (57,7)	223 (55,3)
Amerika	55 (27,2)	45 (22,4)	100 (24,8)
Asien-Pazifik oder Australien	40 (19,8)	40 (19,9)	80 (19,9)
<b>Baseline ECOG-PS (Anzahl [%])</b>			
n	202	201	403
0	67 (33,2)	73 (36,3)	140 (34,7)
1	135 (66,8)	128 (63,7)	263 (65,3)

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

<b>Studie IMpower133</b>	<b>Placebo + Carboplatin + Etoposid</b>	<b>Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid</b>	<b>Total</b>
<b>N</b>	<b>202</b>	<b>201</b>	<b>403</b>
<b>Raucherstatus (Anzahl [%])</b>			
n	202	201	403
Niemals	3 (1,5)	9 (4,5)	12 (3,0)
Aktuell	75 (37,1)	74 (36,8)	149 (37,0)
Früher	124 (61,4)	118 (58,7)	242 (60,0)
<b>Hirnmetastasen zu Baseline (Anzahl [%])</b>			
n	202	201	403
Ja	18 (8,9)	17 (8,5)	35 (8,7)
Nein	184 (91,1)	184 (91,5)	368 (91,3)
<b>bTMB Biomarker Expression (Anzahl [%])</b>			
n	178	173	351
<10	68 (38,2)	71 (41,0)	139 (39,6)
>=10	110 (61,8)	102 (59,0)	212 (60,4)
<b>bTMB Biomarker Expression (Anzahl [%])</b>			
n	178	173	351
<16	138 (77,5)	133 (76,9)	271 (77,2)
>=16	40 (22,5)	40 (23,1)	80 (22,8)
<b>SLD zu Baseline</b>			
n	202	201	403
Mittelwert (STD)	116,58 (58,28)	120,90 (58,88)	118,73 (58,55)
Median	105,50	113,00	111,00
Min–Max	15,0 – 353,0	12,0 – 325,0	12,0 – 353,0
bTMB: Tumor Mutationslast im Blut; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten die in der Analyse berücksichtigt worden sind; N: Anzahl Patienten; STD: Standardabweichung; SLD: Sum of Longest Diameters			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographische und allgemeine Charakteristika sowie Krankheitscharakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus der RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **China-Erweiterungskohorte**, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018

<b>Studie IMpower133 China- Erweiterungskohorte</b>	<b>Placebo + Carboplatin + Etoposid</b>	<b>Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid</b>	<b>Total</b>
<b>N</b>	<b>53</b>	<b>57</b>	<b>110</b>
<b>Alter (in Jahren)</b>			
n	53	57	110
Mittelwert (STD)	60,7 (8,8)	59,7 (9,1)	60,2 (8,9)
Median	63,0	61,0	61,0
Min–Max	37 - 79	25 - 76	25 - 79
<b>Altersgruppe (Anzahl [%])</b>			
n	53	57	110
<65	35 (66,0)	41 (71,9)	76 (69,1)
≥65	18 (34,0)	16 (28,1)	34 (30,9)
<b>Geschlecht Anzahl [%]</b>			
n	53	57	110
Männlich	41 (77,4)	46 (80,7)	87 (79,1)
Weiblich	12 (22,6)	11 (19,3)	23 (20,9)
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl [%])</b>			
n	53	57	110
Asiatisch	53 (100)	57 (100)	110 (100)
<b>Geografische Region (Anzahl [%])</b>			
n	53	57	110
Asien-Pazifik oder Australien	53 (100)	57 (100)	110 (100)
<b>Baseline ECOG-PS (Anzahl [%])</b>			
n	53	57	110
0	2 (3,8)	7 (12,3)	9 (8,2)
1	51 (96,2)	50 (87,7)	101 (91,8)
<b>Raucherstatus (Anzahl [%])</b>			
n	53	57	110
Niemals	13 (24,5)	13 (22,8)	26 (23,6)
Aktuell	10 (18,9)	9 (15,8)	19 (17,3)
Früher	30 (56,6)	35 (61,4)	65 (59,1)

<b>Studie IMpower133 China- Erweiterungskohorte</b>	<b>Placebo + Carboplatin + Etoposid</b>	<b>Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid</b>	<b>Total</b>
<b>N</b>	<b>53</b>	<b>57</b>	<b>110</b>
<b>Hirnmetastasen (eCRF) (Anzahl [%])</b>			
n	53	57	110
Ja	2 (3,8)	2 (3,5)	4 (3,6)
Nein	51 (96,2)	55 (96,5)	106 (96,4)
<b>bTMB Biomarker Expression (Anzahl [%])</b>			
n	3	4	7
<10	2 (66,7)	3 (75,0)	5 (71,4)
≥10	1 (33,3)	1 (25,0)	2 (28,6)
<b>bTMB Biomarker Expression (Anzahl [%])</b>			
n	3	4	7
<16	2 (66,7)	4 (100)	6 (85,7)
≥16	1 (33,3)	0	1 (14,3)
<b>SLD zu Baseline</b>			
n	53	57	110
Mittelwert (STD)	102,50 (40,41)	106,74 (42,62)	104,70 (41,43)
Median	96,00	96,50	96,25
Min–Max	23,0 - 215,1	36,0 - 263,8	23,0 – 263,8
bTMB: Tumor Mutationslast im Blut; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten die in der Analyse berücksichtigt worden sind; N: Anzahl Patienten; STD: Standardabweichung; SLD: Summe des längsten Durchmessers			

*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.*

### **Design der Studie**

Die Studie IMpower133 ist eine zweiarmige doppelblinde randomisierte und multizentrische internationale Phase-I/III-Studie. Primäres Ziel dieser Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten mit SCLC im Stadium Extensive Stage. Die Studienteilnehmer durften zuvor noch keine systemische Therapie gegen das SCLC im Extensive Stage erhalten haben. Eingeschlossene Patienten mussten einen ECOG-PS von 0 oder 1 vorweisen. Sofern Patienten eine Radiochemotherapie im Extensive Stage SCLC erhalten hatten, musste diese in einem

kurativen Therapieansatz verabreicht worden sein. Das behandlungsfreie Intervall bis zum Erhalt der ersten Studienmedikation musste mindestens 6 Monate betragen. Patienten mit Hirnmetastasen konnten nur dann (unter bestimmten Voraussetzungen) eingeschlossen werden, wenn diese vorbehandelt und aktuell asymptomatisch waren (siehe Anhang 4-E).

Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Atezolizumab + CE-Arm (201 Patienten) bzw. den Placebo + CE-Arm (202 Patienten) der Studie. Hierbei wurde eine Stratifizierung nach ECOG-PS (0 vs. 1), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und Vorhandensein von Hirnmetastasen (IxRS, ja vs. nein) vorgenommen.

526 Patienten wurden zum Einschluss in die Studie gescreent. 123 wurden dabei ausgeschlossen, mehrheitlich aufgrund aktiver oder unbehandelter Hirnmetastasen, der Rücknahme der Einverständniserklärung des Patienten oder aufgrund des Vorliegens eines anderen Stadiums als Extensive Stage. Insgesamt wurden 403 Patienten aus 21 Ländern und 106 Zentren in die Studie randomisiert: 201 Patienten im Atezolizumab + CE-Arm und 202 Patienten im Placebo + CE-Arm. Der erste Patient wurde am 6. Juni 2016 randomisiert, der letzte am 31. Mai 2017.

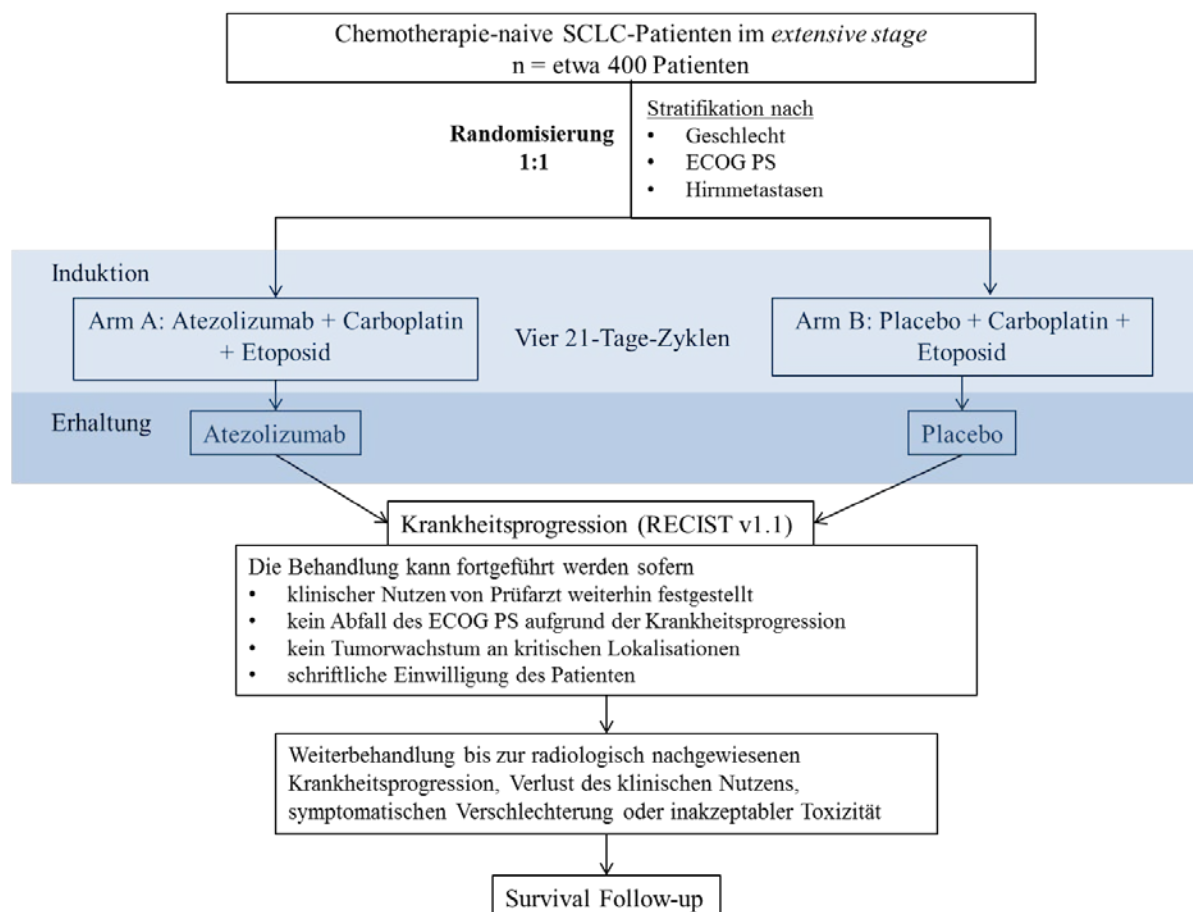


Abbildung 2: Geplantes Design der Studie IMpower133

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom

Um für das vorliegende Anwendungsgebiet auch eine Zulassung in China beantragen zu können, wurden gemäß Studienprotokoll zusätzliche chinesische Patienten in einer separaten Kohorte (China-Erweiterungskohorte) in die Studie einbezogen. Nachdem während der globalen Rekrutierungsphase ca. 400 Patienten in die Studie randomisiert und mindestens ein chinesischer Patient in die Studie eingeschlossen worden waren, wurde die globale Rekrutierungsphase beendet und etwa 100 chinesische Patienten in die separate China-Erweiterungskohorte rekrutiert.

In der China-Erweiterungskohorte wurden die Patienten (n=110) analog der globalen Studienkohorte im Verhältnis 1:1 zu den Studienarmen A (Atezolizumab + CE) und B (Placebo + CE) randomisiert und unter dem gleichen Studienprotokoll behandelt. Die statistischen Details dazu wurden im SAP, ebenfalls gleich, dokumentiert. Die Ergebnisse der China-Erweiterungskohorte wurden jedoch in zur globalen Studienpopulation separaten Studienberichten ausgewertet. Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wird der Zusatznutzen basierend auf der globalen Studienpopulation abgeleitet und die Ergebnisse der China-Erweiterungskohorte aus Transparenzgründen lediglich ergänzend dargestellt.

### **Studienmedikation**

Zu Beginn (Induktionsphase) erhielten Patienten in einem 21-Tage-Zyklus Atezolizumab (1.200 mg) bzw. Placebo gefolgt von Carboplatin (AUC von 5 mg/ml/min gemäß *Calvert formula dosing*) und Etoposid (100 mg/m<sup>2</sup>). Etoposid wurde an Tag 2 und 3 eines Zyklus in gleicher Dosierung nochmals verabreicht. Dieser Zyklus wiederholte sich viermal bevor Atezolizumab (1.200 mg) bzw. Placebo jeweils als Monotherapie in der Erhaltungsphase verabreicht wurden. Beim Auftreten von Toxizitäten wurden keine Dosisreduktionen von Atezolizumab bzw. Placebo zugelassen. Patienten durften hingegen bis zu 105 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments aussetzen. Nach dieser Periode wurde die Behandlung mit dem Studienmedikament abgebrochen, wenn weiterhin unerwünschte Ereignisse eintraten. Dosisanpassungen für Carboplatin und Etoposid infolge von Toxizitäten waren möglich. Zur Vermeidung von Hirnmetastasen war eine prophylaktische Schädelbestrahlung im Rahmen der Studie erlaubt. Patienten, die eine Thoraxbestrahlung mit kurativem Therapieansatz hätten bekommen können, waren von der Studie ausgeschlossen, eine palliative Thoraxbestrahlung war hingegen erlaubt.

### **Studienziel und Endpunkte**

Das primäre Studienziel war die Bewertung der Wirksamkeit von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid vs. Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid anhand der ko-primären Endpunkte progressionsfreies Überleben (Prüfarzt-basiert, gemäß RECIST v1.1) und Gesamtüberleben.

Weitere Endpunkte waren:

- Objektive Ansprechrates, Prüfarzt - basiert gemäß RECIST v1.1
- Dauer des objektiven Ansprechens, Prüfarzt - basiert gemäß RECIST v1.1



- Progressionsfreie Überlebensrate nach 6 bzw. 12 Monaten
- Gesamtüberlebensrate nach 1 bzw. 2 Jahren
- Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13
- Sicherheit und Verträglichkeit
- Gesundheitsstatus anhand des EuroQol 5 Dimensionen 5 Level Gesundheitsfragebogens (EQ-5D-5L)

## Studienphasen

Im Rahmen einer integrierten Phase-I-Studie („*safety run-in-period*“) wurde die Verträglichkeit der Studienmedikation untersucht. Nachdem in jedem Studienarm zwölf Patienten die Studienmedikation in zwei Zyklen erhalten hatten, wurden die dazugehörigen Daten unverblindet von einem unabhängigen Datenüberwachungskomitee (iDMC = Independent data monitoring committee) begutachtet. Die Sicherheit wurde vom iDMC im weiteren Studienverlauf ungefähr alle sechs Monate beurteilt.

Die Phase-III-Studie bestand aus einer Screeningphase, Induktionsphase, Erhaltungsphase und Nachbeobachtungsphase.

Screeningphase: Die Screeningphase dauerte von Tag 28 bis Tag 1 vor Studienbeginn.

Induktionsphase: Die Behandlungsphase begann mit dem Tag, an dem die Patienten die erste Studienmedikation erhielten. An Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus wurde die Studienmedikation in der Reihenfolge Atezolizumab bzw. Placebo, Carboplatin und Etoposid verabreicht. An beiden darauffolgenden Tagen wurde Etoposid allein gegeben.

Erhaltungsphase: Nachdem die Patienten vier Zyklen der initialen Studienmedikation bestehend aus Carboplatin, Etoposid und Atezolizumab bzw. Placebo erhalten hatten, wurde entweder Atezolizumab oder Placebo in der Monotherapie alle drei Wochen gegeben. Eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels war in dieser Phase erlaubt, wohingegen eine Thoraxbestrahlung mit kurativem Therapieansatz nicht möglich war. Eine palliative Thoraxbestrahlung war hingegen erlaubt.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zum radiologisch dokumentierten Progress oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, der Rücknahme der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme oder dem Tod, je nachdem welches Ereignis früher auftrat. Eine Behandlung nach Progression („*treatment beyond progression*“) war aufgrund der Tatsache, dass Patienten mit Progress im Anwendungsgebiet nur noch wenige therapeutische Optionen haben, unter bestimmten Voraussetzungen erlaubt.

Nachbeobachtungsphase (Survival Follow-up): Nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation wurden alle Patienten weiterbeobachtet. Die mediane Dauer des

Survival Follow-up zum 24. April 2018 (konfirmatorische Analyse) betrug im Atezolizumab + CE-Arm 13,9 Monate und im Placebo + CE-Arm 13,2 Monate. Zum Zeitpunkt der explorativen OS-Analyse am 24. Januar 2019 betrug die mediane Dauer des Survival Follow-up im Atezolizumab + CE-Arm 23,1 Monate und im Placebo + CE-Arm 22,6 Monate.

### Geplante Datenanalysezeitpunkte und Testprozedur

Die konfirmatorische Analyse des progressionsfreien Überlebens war zu dem Zeitpunkt geplant, an dem circa 295 PFS-Ereignisse in der gesamten Studienpopulation eingetreten waren, das heißt voraussichtlich 25 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten.

Dies bot eine statistische Power von 99%, um auf dem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,005 eine Verbesserung des PFS mit einem HR von 0,55 identifizieren zu können. Eine Interimanalyse für das PFS war im Zuge dieser Studie nicht geplant.

Eine OS-Interimanalyse sollte erfolgen, wenn in der gesamten Studienpopulation circa 240 OS-Ereignisse beobachtet worden waren. Dieser Zeitpunkt sollte Schätzungen zufolge circa 25 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten erreicht sein.

Die finale OS-Analyse war für den Zeitpunkt vorgesehen, an dem in der gesamten Studienpopulation circa 306 OS-Ereignisse zu beobachten gewesen waren. Dieser Zeitpunkt wurde auf circa 36 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten geschätzt. Der exakte Analysezeitpunkt sollte an die tatsächliche Anzahl an OS-Ereignissen geknüpft werden.

Um den Typ-I-Fehler für das OS zu kontrollieren, wurden die Grenzwerte für die Beendigung der OS-Interim- und der abschließenden Analyse unter Anwendung der Lan-DeMets-Annäherung an die O'Brien-Fleming-Grenze (99) wie in der folgenden Tabelle gezeigt errechnet:

Tabelle 4-15: Analysezeitraum und Grenzwert für die Beendigung der Analyse des Gesamtüberlebens, RCT IMpower133

Analyse	Informationsanteil (Anzahl Ereignisse)	Geschätzte Zeit seit Aufnahme des ersten Patienten (in Monaten)	Grenzwert für die Beendigung der HR- Analyse (beidseitiger p-Wert)	
			PFS statistisch signifikant	PFS statistisch nicht signifikant
OS-Interim- analyse	78,4% (240)	25	HR≤0,7453 (p-Wert≤0,0228)	HR≤0,7405 (p-Wert≤0,02)
Finale OS- Analyse	100% (306)	36	HR≤0,7937 (p-Wert≤0,0433)	HR≤0,7899 (p-Wert≤0,039)

HR: Hazard Ratio; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben

### **Tatsächliche Datenanalysezeitpunkte**

Die ko-primären Wirksamkeitsendpunkte der Studie IMpower133 sind das Prüfarzt-basierte PFS sowie das OS. Für die globale Studienpopulation der IMpower133 fand die präspezifizierte konfirmatorische Datenanalyse für den ko-primären Endpunkt PFS gemäß Fallzahlplanung am 24. April 2018 statt.

Die zum gleichen Zeitpunkt durchgeführte Analyse des OS ergab, dass die Studie auch für diesen Endpunkt die prä-spezifizierte statistische Stoppregel sowie die geplanten Eventzahlen erreicht hatte. Insofern entspricht diese ursprünglich als Interimanalyse geplante Auswertung auch für den Endpunkt OS der konfirmatorischen Analyse. Am 24. Januar 2019 wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf Verlangen der EMA eine zusätzliche explorative Analyse zum OS durchgeführt. Wegen des Erreichens der prä-spezifizierten statistischen Stoppregel und der geplanten Eventzahlen zur OS-Interimanalyse stellt diese zusätzliche, ursprünglich als finale OS-Analyse geplante, Auswertung nunmehr nur noch eine rein explorative Analyse mit längerem Follow-Up dar. Zur Bewertung des Endpunkts Verträglichkeit wurde die zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers relevante und an die EMA übermittelte Datenanalyse vom 24. April 2018 herangezogen.

Wegen der beschriebenen methodischen Überlegungen zum Erreichen der prä-spezifizierten statistischen Stoppregel und der geplanten Eventzahlen betrachtet Roche den Analysezeitpunkt 24. April 2018 als konfirmatorisch und sieht diesen damit als nutzenbewertungsrelevant für alle patientenrelevanten Endpunkte zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zur Verträglichkeit an. Die Ergebnisse der China-Erweiterungskohorte waren nicht Teil der Bewertung im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens. Sie werden im vorliegenden Dossier aus Gründen formeller Vollständigkeit und Transparenz dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-16 zeigt, welche Analysezeitpunkte und -populationen für die Bewertung der relevanten Endpunkte im vorliegenden Dossier dargestellt werden. Die „fettgedruckten“ Analysezeitpunkte werden im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Alle weiteren Analysen stellen ergänzende Analysen dar.

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

Tabelle 4-16: Überblick über die im Dossier untersuchten Endpunkte und Datenanalysen der RCT IMpower133

Studie	Endpunktkategorie							
	Gesamtüberleben (OS)	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Tumoransprechen (ORR/DOR)	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13	Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30	Verträglichkeitsendpunkte
IMpower133	Global-FAS: <b>24.04.2018</b> <i>explorativ</i> 24.01.2019	<i>Prüfart-basiert:</i> Global-FAS: <b>24.04.2018</b>	<i>Prüfart-basiert:</i> Global-FAS: <b>24.04.2018</b>	Global-FAS: <b>24.04.2018</b>	Global-FAS: <b>24.04.2018</b>	Global-FAS: <b>24.04.2018</b>	Global-FAS: <b>24.04.2018</b>	Global-SAF: <b>24.04.2018</b>
	China-FAS: 24.01.2019	China-FAS: 29.10.2018	China-FAS: 29.10.2018	China-FAS: 29.10.2018	China-FAS: 29.10.2018	China-FAS: 29.10.2018	China-FAS: 29.10.2018	China-SAF: 24.01.2019

Fettdruck gibt die für die Nutzenbewertung relevanten Analysezeitpunkte an.  
 China-FAS: China-Erweiterungskohorte, Full Analysis Set; China-SAF: China-Erweiterungskohorte, Safety Analysis Set; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; Global-FAS: Globale Studienpopulation, Full Analysis Set; FAS: Full Analysis Set; Global-SAF: Globale Studienpopulation, Safety Analysis Set

## Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen wurden für die Studie definiert:

### *FAS-Population*

Die FAS-Population ist die primäre Population für die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit. Sie umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Es entspricht der im Studienbericht berichteten ITT-Population. Die Datenanalyse bezüglich der FAS-Population erfolgte nach dem ITT-Prinzip, d. h. die Patienten wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet („as randomized“), (Atezolizumab + CE: N=201, Placebo + CE: N=202).

### *SAF-Population*

Die SAF-Population ist die primäre Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit und umfasst alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Für die Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab + CE-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah („as treated“) (Atezolizumab + CE: N=198, Placebo + CE: N=196). Die Hauptanalyse basiert auf der gesamten Studiendauer, die Induktionsphase wird ergänzend dargestellt.

## Für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigte Populationen

### *China-Erweiterungskohorte*

Im vorliegenden Dossier wird die China-Erweiterungskohorte aus Transparenzgründen in einem separaten Kapitel (4.3.1.3.3) dargestellt, sie wird jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3). Zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurde die FAS-Population (China-Erweiterungskohorte [„as randomized“]) und für die Verträglichkeit die SAF Population (China-Erweiterungskohorte [„as treated“]) verwendet, die Definitionen der beiden Populationen entsprechen den oben genannten Definitionen für die globale Studienkohorte.

Die Analysepopulationen der China-Erweiterungskohorte sind im Anhang 4-E beschrieben.

## Studienpopulationen

### *Globale Studienpopulation*

Die Patienten im Atezolizumab + CE-Arm und im Placebo + CE-Arm waren hinsichtlich der demografischen und allgemeinen Charakteristika vergleichbar. Das mittlere Alter betrug 63,8 bzw. 63,6 Jahre. Der Anteil der männlichen Patienten betrug im Atezolizumab + CE-Arm 64,2% und im Placebo + CE-Arm 65,3%. Hinsichtlich der ethnischen Zugehörigkeit bestanden kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, und die FAS Population

bestand zu ca. 80% aus weißen Patienten. Über die Hälfte der Patienten kamen aus Europa, ca. ein Viertel aus Amerika und rund ein Fünftel aus der Region Asien-Pazifik oder Australien. Der Raucherstatus war ebenfalls vergleichbar mit 36,8% aktuellen Rauchern und 58,7% ehemaligen Rauchern im Atezolizumab + CE-Arm gegenüber 37,1% aktuellen Rauchern und 61,4% ehemaligen Rauchern im Placebo + CE-Arm.

Auch die krankheitsspezifischen Merkmale waren im Atezolizumab + CE-Arm und im Placebo + CE-Arm ähnlich. Bezüglich des ECOG-PS ergaben sich kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen: Die Mehrheit der Patienten hatte einen ECOG-PS von 1 (65,3%); einen ECOG-PS von 0 wiesen 34,7% der Patienten auf. Hirnmetastasen zu Studienbeginn hatten ca. 9% der Patienten. Auch die Verteilung der Patienten hinsichtlich ihrer bTMB-Biomarker-Expression war in beiden Armen vergleichbar. Eine Expression von <16/Megabase wiesen insgesamt ca. 77% der Patienten auf, während eine Expression von  $\geq 16$ /Megabase bei ca. 23% der Patienten dokumentiert wurde. Die SLD betrug insgesamt zu Baseline im Mittel 111,0 cm.

#### *China-Erweiterungskohorte*

Die Patienten im Atezolizumab + CE-Arm und im Placebo + CE-Arm waren hinsichtlich der demographischen und allgemeinen Charakteristika vergleichbar. Das mittlere Alter betrug 59,7 bzw. 60,7 Jahre. Der Anteil der männlichen Patienten betrug im Atezolizumab + CE-Arm 80,7% und im Placebo + CE-Arm 77,4%. Hinsichtlich der Ethnie und Region ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen – alle Patienten waren Asiaten (Region: Asien-Pazifik oder Australien). Der Raucherstatus war mit 15,8% aktuellen Rauchern im Atezolizumab + CE-Arm gegenüber 18,9% im Placebo + CE-Arm ebenfalls vergleichbar. Ca. 60,0% der Patienten in beiden Behandlungsarmen waren Ex-Raucher. Auffallend war der mit 22,8% (Atezolizumab+CE) bzw. 24,5% (Placebo+CE) im Unterschied zur globalen Population sehr hohe Anteil an Niemals-Rauchern.

Auch die krankheitsspezifischen Merkmale waren im Atezolizumab + CE-Arm und im Placebo + CE-Arm ähnlich. Bezüglich des ECOG-PS ergaben sich kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen: Die große Mehrheit der Patienten hatte einen ECOG-PS von 1 (91,8%); einen ECOG-PS von 0 wiesen nur 8,2% der Patienten auf. Hirnmetastasen zu Studienbeginn hatten 3,6% der Patienten. Auch die Verteilung der Patienten hinsichtlich ihrer bTMB Biomarker Expression war in beiden Armen vergleichbar. Eine Analyse der bTMB Biomarker Expression wurde nur bei 4 Patienten im Atezolizumab + CE-Arm und bei 3 Patienten im Placebo + CE Arm durchgeführt. Aufgrund dieser kleinen Patientenzahlen in der Analyse lässt sich ein Vergleich zwischen den beiden Armen nur schwer ziehen; in der Tendenz haben aber über 70% der Patienten eine Mutationsrate von <10/Megabase. Die SLD betrug insgesamt zu Baseline im Mittel 96,3 cm.

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

Da der Zusatznutzen basierend auf der globalen Studienpopulation abgeleitet wird, wird die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nur für diese Population diskutiert.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der globalen Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext wird nachfolgend anhand derjenigen Merkmale geprüft, die von deutschen und internationalen Guidelines als wesentlich für die Behandlung von SCLC-Patienten identifiziert wurden. Neben den grundlegenden Aspekten wie Alter, Geschlecht und Ethnie wird auch auf Krankheitscharakteristika wie den Raucherstatus eingegangen.

Die Daten des Studienkollektivs der vorgelegten Studie IMpower133 beruhen größtenteils auf weißen Patienten (ca. 80%) und sind somit zu einem überwiegenden Prozentsatz auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Gemäß dem Tumorregister München lag der Anteil männlicher Patienten am Gesamtkollektiv der SCLC-Patienten in den Jahren 1998-2016 bei 63,6% (100), und das iOMEDICO Tumorregister gibt für das palliative Patientenkollektiv bei SCLC einen Anteil von 61,5% männlichen Patienten an (101). Diese Verteilung wird damit in beiden Studienarmen (insgesamt ca. 65% männliche Patienten) gut abgebildet.

Das mittlere Alter der im Tumorregister München erfassten Patienten lag bei 66,6 Jahren (100), die Daten des iOMEDICO Tumorregisters zeigen ein Alter von im Mittel 63,5 Jahren bei Frauen und 66,1 Jahren bei Männern (101), in der Studie IMpower133 beträgt das mittlere Alter 63,7 Jahre, was somit als repräsentativ für den deutschen Versorgungsalltag angesehen werden kann.

Etwa 97% der Studienpopulation weisen eine Raucheranamnese auf und entsprechen damit dem typischen SCLC-Kollektiv – ebenfalls gestützt durch die Daten des iOMEDICO Tumorregisters, in dem 95,4% der Patienten eine Raucheranamnese hatten (101).

Eine Bestrahlung des Gehirns wird leitliniengemäß für Patienten empfohlen, die auf die Erstlinientherapie angesprochen haben (69). 10,9% aller Patienten erhielten während der Erhaltungsphase eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI = Prophylactic cranial irradiation). Die Daten einer Sonderauswertung des iOMEDICO Tumorregisters dokumentieren 338 ES-SCLC Erstlinienbehandlungen. Insgesamt erhielten 19,5% der Patienten eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung nach Erstlinienbehandlung (102). Somit entspricht der Anteil derer, die auf eine Erstlinientherapie angesprochen haben und in der Studie IMpower133 eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung erhielten, annäherungsweise dem deutschen Versorgungskontext.

Das in der Studie IMpower133 gewählte Background-Therapieschema bestehend aus Carboplatin und Etoposid entspricht zusammen mit Cisplatin und Etoposid den in Deutschland mit dem höchsten Empfehlungsgrad empfohlenen Therapien (Evidenzgrad 1b) (69). Die Daten des iOMEDICO Tumorregisters dokumentieren 446 SCLC Erstlinienbehandlungen und beschreiben dabei die Kombination aus Carboplatin und Etoposid als das mit insgesamt 45% am häufigsten angewendete Therapieschema (101). Weiterhin wird eine mittlere Anzahl von 4,7 Behandlungszyklen dokumentiert (101). Somit entspricht die in der Studie IMpower133 festgeschriebene Zyklenzahl für die Chemotherapie der deutschen Versorgungsrealität.

Zusammenfassend entspricht die globale Studienpopulation der IMpower133 sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht und Ethnie als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie Raucherstatus und Behandlungsrealität weitestgehend dem deutschen Versorgungskontext von Patienten mit ES-SCLC.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
IMpower133	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Randomisierung der Studie IMpower133 erfolgte mittels eines IxRS. Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Die Studie IMpower133 war doppelblind, sowohl der Patient als auch die behandelnde Person waren hinsichtlich der Prüfmedikation verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Auch sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.



### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Dimension	Endpunkt	Studie
		IMpower133
Mortalität	Gesamtüberleben	ja
Morbidität	Progressionsfreies Überleben	ja
	Tumoransprechen (ORR, DOR)	ja
	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	ja
	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13	ja
	Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30	ja
Verträglichkeit	Verträglichkeit	ja
DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; 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; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; ORR: Objektive Ansprechrate; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte globale Studienpopulation– 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.

Alle Ergebnisse in diesem Abschnitt beziehen sich auf die für die Nutzenbewertung relevante globale Studienpopulation. Die Ergebnisse der nicht bewertungsrelevanten China-Erweiterungskohorte finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.3.

**4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT****4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT**

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
IMpower133	<p>Das Gesamtüberleben war einer der ko-primären Wirksamkeitsendpunkte in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache.</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 der FAS-Population</li> </ul> <p><b>Explorative Analyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenanalyse vom 24. Januar 2019 der FAS-Population</li> </ul> <p><b>Instrumente und klinische Relevanz</b></p> <p>Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie dem metastasierten SCLC ohne Perspektive auf Heilung (siehe Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Der Überlebensstatus wurde zu jeder Visite und während dem Survival-Follow-up nach Progression alle drei Monate per Telefonanruf, Patientenakte und/oder Klinikbesuch erfasst.</p> <p><b>Zensierung</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenanalyse noch am Leben waren oder deren Überlebensstatus aufgrund von Lost-to-Follow-up nicht bekannt war, wurde zum letzten vor der Analyse bekannten Zeitpunkt zensiert, 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> <p><b>Analyse</b></p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es war eine Interimanalyse parallel zur präspezifizierten konfirmatorischen PFS-Analyse und eine finale Analyse für OS geplant. Die zum gleichen Zeitpunkt durchgeführte Analyse des OS ergab, dass die Studie auch für diesen Endpunkt die prä-spezifizierte statistische Stoppregel sowie die geplanten Eventzahlen erreicht hatte. Insofern entspricht diese ursprünglich als Interimanalyse geplante Auswertung auch für den Endpunkt OS der konfirmatorischen Analyse. Die Analyse des OS war für die FAS-Population geplant.</p> <p>Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden nur Geschlecht und Krankheitsschwere (ECOG-PS=0, ECOG-PS=1) als Stratifikationsvariable verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
<p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Full analysis set; ITT: Intention-to-Treat; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom</p>	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
IMpower133	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts folgte dem ITT-Prinzip, alle randomisierten Patienten gingen in die Analyse mit ein. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial daher für die FAS-Population als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid			Placebo mit Carboplatin und Etoposid			Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> – confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 (Hauptanalyse)								
FAS	OS	201	104 (51,7)	12,3 [10,8; 15,9]	202	134 (66,3)	10,3 [9,3; 11,3]	0,70 [0,54; 0,91], 0,0069
<i>IMpower133</i> – explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019								
FAS	OS	201	142 (70,6)	12,3 [10,8; 15,8]	202	160 (79,2)	10,3 [9,3; 11,3]	0,76 [0,60; 0,95*], 0,0154
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Therapiebeginn b: Log-Rank-Test *: 0,949 ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten; OS: Gesamtüberleben; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie								

Zum Zeitpunkt der confirmatorischen Analyse des OS waren insgesamt 238 Todesfälle aufgetreten (104 unter Atezolizumab + CE und 134 unter Placebo + CE). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + CE im Vergleich zu Placebo + CE (HR [95%-KI]: 0,70 [0,54; 0,91], p-Wert=0,0069). Dies entspricht einer signifikanten Reduktion des Sterberisikos von 30% unter einer Therapie mit Atezolizumab + CE gegenüber einer Therapie mit Placebo + CE.

Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab + CE-Arm 12,3 Monate und im Placebo + CE-Arm 10,3 Monate.

Nach einem Jahr waren im Atezolizumab + CE-Arm noch 51,7% der Patienten am Leben, während dieser Anteil im Kontrollarm 38,2% betrug.

Die Ergebnisse der explorativen Analyse für die EMA zum Datum 24. Januar 2019 mit längerer Nachbeobachtung (Median: 22,9 Monate) bestätigten die Ergebnisse des Gesamtüberlebens der confirmatorischen Analyse vom 24. April 2018.

Abbildung 3 und Abbildung 4 zeigen die Kaplan-Meier-Plots für das Gesamtüberleben zu beiden Datenanalysen.



*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.*

Auf eine Berechnung und Darstellung gepoolter Ergebnisse zwischen der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte wurde verzichtet. Zur Begründung sei auf den Abschnitt 4.2.5.3 verwiesen.

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

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

### 4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

#### 4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
IMpower133	<p>Das durch den Prüfarzt bestimmte PFS war einer der ko-primären Wirksamkeitsendpunkte 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.</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 der FAS-Population</li> </ul> <p><b>Instrumente und klinische Relevanz</b></p> <p>Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte anhand bildgebender Verfahren, deren Ergebnis durch den Erheber anhand RECIST v.1.1 Kriterien ausgewertet wurde. Der Wert von PFS wird sowohl im Verzögern des Verschlechterns tumorbedingter Symptomatik als auch im Verzögern des Bedarfs für Folgetherapien, ausgelöst durch Tumorprogression, gesehen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.). Aufgrund der hohen Aggressivität und schlechten Prognose des ES-SCLC stellt die Verlängerung der Zeit bis zum Progress ein besonders wichtiges Therapieziel für Patienten dar.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Tumormessungen wurden zu Baseline, alle sechs Wochen bis Woche 48 und anschließend alle neun Wochen – unabhängig von Behandlungsunterbrechungen – vorgenommen. Messungen wurden eingestellt, sobald der erste Progress gemäß den RECIST-Kriterien v1.1 (oder der Verlust des klinischen Nutzens bei Patienten, die nach einem Progress die Behandlung mit Atezolizumab fortgesetzt hatten), die Rücknahme der Einverständniserklärung, die Beendigung der Studie oder der Tod eintrat. Bei Patienten, die die Behandlung nach Progression weiterführten, wurden weiterhin alle sechs Wochen bis zur Beendigung der Therapie Tumormessungen vorgenommen.</p> <p><b>Zensierung</b></p> <p>Das PFS von Patienten, die bis zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenanalyse keine Krankheitsprogression aufwiesen und nicht verstorben waren, wurde zensiert zum Zeitpunkt der letzten verwertbaren Tumorbeurteilung.</p> <p>Das PFS von Patienten, die nach Baseline keine Tumorbeurteilung aufwiesen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung plus einen Tag zensiert.</p> <p><b>Analyse</b></p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Für das PFS war im Zuge dieser Studie keine Interimanalyse geplant. Die konfirmatorische Analyse des PFS erfolgte am 24. April 2018. Die Analyse des PFS war für die FAS-Population geplant.</p> <p>Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden nur Geschlecht und Krankheitsschwere (ECOG-PS=0, ECOG-PS=1) als Stratifikationsvariable verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
<p>FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TTE: Time-to-Event</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 4-23: 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
IMpower133	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts folgte dem ITT-Prinzip, alle randomisierten Patienten gingen in die Analyse mit ein. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial daher für die FAS-Population als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben, Prüfarzt-basiert, aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid			Placebo mit Carboplatin und Etoposid			Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> – confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 (Hauptanalyse)								
FAS	PFS	201	171 (85,1)	5,2 [4,4; 5,6]	202	189 (93,6)	4,3 [4,2; 4,5]	0,77 [0,62; 0,96] 0,0170
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Therapiebeginn b: Log-Rank-Test ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten; PFS: Progressionsfreies Überleben; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie								

Zum Zeitpunkt der confirmatorischen Analyse des PFS wurden insgesamt 360 PFS Ereignisse in den beiden Behandlungsarmen beobachtet. Die Anzahl PFS-Ereignisse war im Atezolizumab + CE-Arm (85,1%) geringer als im Placebo + CE-Arm (93,6%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CE im Vergleich zu Placebo + CE (HR [95%-KI]: 0,77 [0,62; 0,96], p-Wert=0,0170). Dies entspricht einer signifikanten Reduktion des Progressionsrisikos von 23% unter einer Therapie mit Atezolizumab + CE gegenüber einer Therapie mit Placebo + CE.

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5,2 Monate im Atezolizumab + CE-Arm und 4,3 Monate im Placebo + CE-Arm.

Abbildung 5 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das PFS.

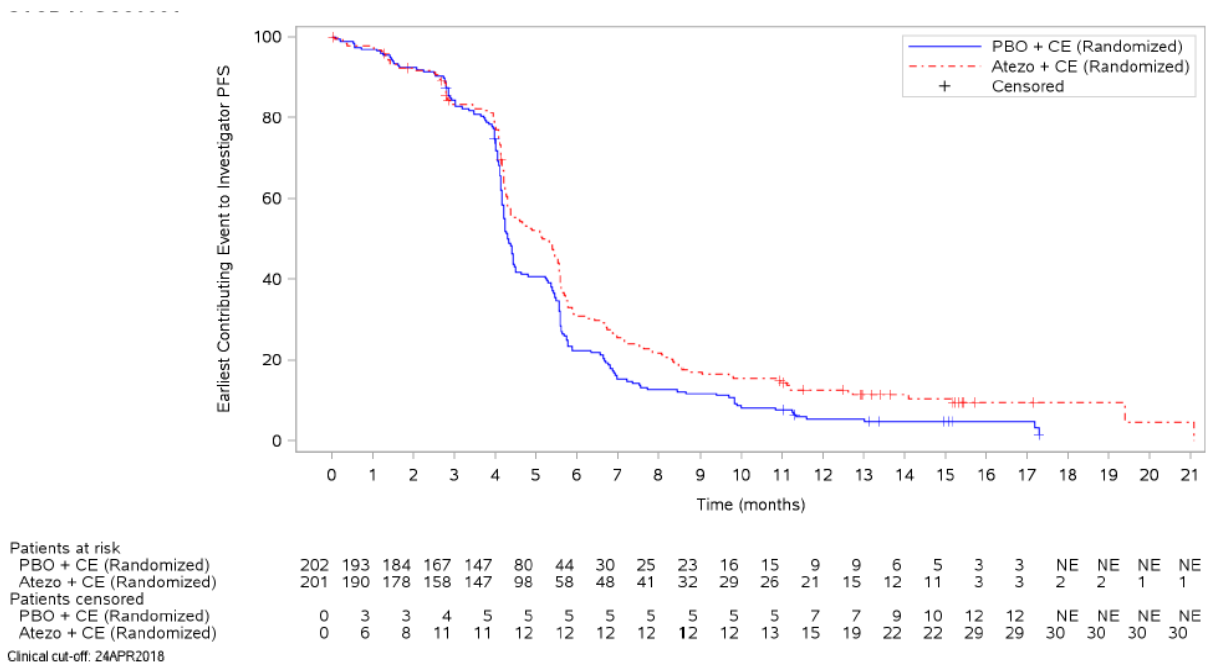


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für das progressionsfreie Überleben in der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; FAS: Full Analysis Set; NE: Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; PBO: Placebo; PFS: Progressionsfreies Überleben

*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.*

Auf eine Berechnung und Darstellung gepoolter Ergebnisse zwischen der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte wurde verzichtet. Zur Begründung sei auf den Abschnitt 4.2.5.3 verwiesen.

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

**4.3.1.3.1.2.2 Tumoransprechen – RCT**

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
IMpower133	<p>Das durch den Prüfarzt bestimmte Tumoransprechen wurde als unbestätigte objektive Ansprechrates (ORR) und Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) erhoben. ORR und DOR stellten sekundäre Endpunkte der Studie dar.</p> <p><b><u>Objektive Ansprechrates:</u></b> Die ORR wurde definiert als der Anteil der Patienten mit CR oder PR.</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 der FAS-Population</li> </ul> <p><b>Instrumente und klinische Relevanz</b> Die Erhebung eines kompletten oder teilweisen Ansprechens erfolgte anhand bildgebender Verfahren, deren Ergebnis durch den Erheber anhand RECIST v.1.1 Kriterien ausgewertet wurde. Eine Bestätigung des Ansprechens durch eine spätere Messung war dabei nicht nötig. Patienten, die diesen Kriterien nicht entsprachen und Patienten, für die nach Baseline keine Tumorbeurteilung durchgeführt wurde, wurden als Non-Responder gewertet. Das Ansprechen des Tumors ist oft mit einem direkten Nutzen für den Patienten verbunden, wie der Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome (siehe Abschnitt 4.2.5.2.).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Tumormessungen wurden zu Baseline, alle sechs Wochen bis Woche 48 und anschließend alle neun Wochen – unabhängig von Behandlungsunterbrechungen – vorgenommen. Messungen wurden eingestellt, sobald der erste Progress gemäß den RECIST-Kriterien v1.1 (oder der Verlust des klinischen Nutzens bei Patienten, die nach einem Progress die Behandlung mit Atezolizumab fortgesetzt hatten), die Rücknahme der Einverständniserklärung, die Beendigung der Studie oder der Tod eintrat. Bei Patienten, die die Behandlung nach Progression weiterführten, wurde weiterhin alle sechs Wochen bis zur Beendigung der Therapie Tumormessungen vorgenommen.</p> <p><b>Analyse</b> Alle randomisierten Patienten der FAS-Population, deren Erkrankung zur Baseline-Visite messbar war, wurden in die Analyse eingeschlossen.</p> <p><b><u>Dauer des objektiven Ansprechens:</u></b> Die DOR wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Messung eines objektiven Ansprechens (CR oder PR) und Progression oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat.</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 der FAS-Population</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>Instrumente und klinische Relevanz</b></p> <p>Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte anhand bildgebender Verfahren, deren Ergebnis durch den Erheber anhand RECIST v.1.1 Kriterien ausgewertet wurde. Die Dauer des objektiven Ansprechens ist oft mit einem direkten Nutzen für den Patienten verbunden, wie das Hinauszögern von Folgetherapien mit zusätzlichen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.). ES-SCLC Patienten sprechen in der Regel gut auf die Therapie an, erleiden allerdings nach Ansprechen ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung. Aufgrund des hoch aggressiven Verlaufs des ES-SCLC ist DOR in dieser Indikation ein besonders relevanter Endpunkt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Tumormessungen wurden zu Baseline, alle sechs Wochen bis Woche 48 und anschließend alle neun Wochen – unabhängig von Behandlungsunterbrechungen – vorgenommen. Messungen wurden eingestellt, sobald der erste Progress gemäß den RECIST-Kriterien v1.1 (oder der Verlust des klinischen Nutzens bei Patienten, die nach einem Progress die Behandlung mit Atezolizumab fortgesetzt hatten), die Rücknahme der Einverständniserklärung, die Beendigung der Studie oder der Tod eintrat. Bei Patienten, die die Behandlung nach Progression weiterführten, wurde weiterhin alle sechs Wochen bis zur Beendigung der Therapie Tumormessungen vorgenommen.</p> <p><b>Zensierung</b></p> <p>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 der Datenanalyse zensiert. Falls nach dem ersten Erreichen eines CR oder PR keine Tumorbeurteilung erfolgte, wurde die DOR auf den Zeitpunkt des ersten objektiven Ansprechens plus 1 Tag zensiert.</p> <p><b>Analyse</b></p> <p>Die Analyse zum DOR basierte auf einer nicht-randomisierten Teilpopulation von Patienten der FAS-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline und objektivem Ansprechen (CR oder PR).</p> <p>Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden nur Geschlecht und Krankheitsschwere (ECOG-PS=0, ECOG-PS=1) als Stratifikationsvariable verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
	<p>CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; FAS: Full Analysis Set; ORR: Objektive Ansprechrate; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TTE: Time-to-Event</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 4-26: 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
IMpower133	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Für das Tumoransprechen wurden die Objektive Ansprechrates und die DOR berücksichtigt. Die Endpunkte wurden entsprechend RECIST v1.1 angemessen operationalisiert und durch die Prüfarzte verblindet erhoben. Für die Objektive Ansprechrates wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn wurden in die Analyse einbezogen.

Die DOR basierte auf einer nicht-randomisierten Teilpopulation der Studie (Patienten mit CR oder PR). Das ITT-Prinzip ist daher bei diesen Analysen nicht anwendbar. Da die Selektion der Patienten vom Tumoransprechen abhängig und somit nicht steuerbar war und die DOR in Zusammenhang mit der Objektiven Ansprechrates betrachtet wurde, sind die Analysen dennoch valide. Die nicht anwendbare Umsetzung des ITT-Prinzips bei der DOR führte somit nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt.

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Objektive Ansprechrates und Dauer des objektiven Ansprechens somit als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Tumoransprechen, Prüfarzt-basiert (unbestätigt), aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid N=201	Placebo mit Carboplatin und Etoposid N=202
Pop	Endpunkt/Skala		
<b>IMpower133</b> – konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 (Hauptanalyse)			
FAS*	<b>ORR</b>		
	Patienten mit ORR (CR/PR, n <sup>a</sup> [%])	149 (74,1%)	155 (76,7%)
	RR [95%-KI] <sup>b</sup> , p-Wert <sup>c</sup>	0,97 [0,86; 1,08], 0,5441	
	OR [95%-KI] <sup>b</sup>	0,87 [0,55; 1,37]	
	ARD [95%-KI] <sup>b</sup>	-0,03 [-0,11; 0,06]	
FAS**	<b>DOR</b>		
	Anzahl der Patienten in der Analyse	149	155
	Patienten mit Ereignis, n (%)	129 (86,6%)	148 (95,5%)
	Kaplan-Meier-Schätzer der medianen DOR (Monate) [95%-KI] <sup>d</sup>	4,1 [3,5; 4,2]	3,1 [2,9; 3,9]
	<i>Stratifizierte Analyse<sup>e</sup></i>		
	HR	0,73	
	[95%-KI]	[0,57; 0,94]	
p-Wert <sup>f</sup>	0,0125		
<p>a: Anzahl Patienten mit Ansprechen</p> <p>b: Log-binomiales Regressionsmodell (RR), logistisches Regressionsmodell (OR), binomiales Regressionsmodell (ARD), stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Therapiebeginn</p> <p>c: Wald-Test</p> <p>d: Nach Brookmeyer-Crowley</p> <p>e: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Therapiebeginn</p> <p>f: Log-Rank-Test</p> <p>*Full Analysis Set mit messbarer Erkrankung zu Baseline</p> <p>** Full Analysis Set mit messbarer Erkrankung zu Baseline und CR/PR</p> <p>ARD: Absolute Risikodifferenz; CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; Pop: Population; PR: Partielles Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko</p>			

**Objektive Ansprechrare**

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einem objektiven Ansprechen (vollständiges oder partielles Tumoransprechen) konnte bei der FAS-Population kein statistisch signifikanter





*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.*

Auf eine Berechnung und Darstellung gepoolter Ergebnisse zwischen der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte wurde verzichtet. Zur Begründung sei auf den Abschnitt 4.2.5.3 verwiesen.

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

**4.3.1.3.1.2.3 Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – RCT**

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
IMpower133	<p>Patientenberichtete Endpunkte des Fragebogens EORTC QLQ-C30 waren sekundäre Endpunkte in der Studie. Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten (unbestätigten) Verschlechterung um 10 Punkte in einer Symptomskala.</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 der FAS-Population</li> </ul> <p><b>Instrumente und klinische Relevanz</b></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz und Übelkeit und Erbrechen) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung. Skalen, die aus mehreren Items bestehen, werden aus den nicht fehlenden Werten berechnet, solange ≤50% der Items fehlen. Fehlen &gt;50% der Items oder fehlt ein Einzel-Item, gilt die Skala als fehlend.</p> <p>Die folgenden Symptomskalen werden hier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Schmerz</li> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Schlaflosigkeit</li> <li>• Verstopfung</li> <li>• Diarrhoe</li> <li>• Finanzielle Schwierigkeiten</li> </ul> <p>Das Item Finanzielle Schwierigkeiten wurde nicht berichtet, da es sich nicht um ein klinisches Symptom handelt.</p> <p>Die MID, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2.). Eine Bestätigung der Verschlechterung durch eine spätere Messung war dabei nicht nötig.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde von den Patienten während der Behandlungsphase vor jeder Studienbehandlung, während dem Follow-up nach drei Monaten und sechs Monaten nach Progression ausgefüllt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>Zensierung</b></p> <p>Für die TTE-Analysen und die Kaplan-Meier-Plots wurden Patienten, bei denen zu Baseline keine Messung vorlag, einen Tag nach der Randomisierung zensiert, unabhängig davon ob nach Baseline Messungen vorlagen. Patienten, bei denen nach Baseline keine Messung vorlag, wurden einen Tag nach der Randomisierung zensiert. Patienten mit Baseline-Messung, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert hatten und am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, an welchem sie nachweislich keine Verschlechterung zum Ausgangswert hatten.</p> <p>Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die im Protokoll und dem statistischen Analyseplan präspezifizierten Regeln für die Analysepopulation und Zensierung wie oben beschrieben angewendet. Im primären CSR wurden dazu abweichend Patienten, bei denen zu Baseline keine Messung vorlag, zum Zeitpunkt der letzten Messung zensiert. Auch wurden bei den Kaplan-Meier-Analysen im CSR Patienten ausgeschlossen, bei denen zu Baseline und nach Baseline keine Messung vorlag.</p> <p><b>Analysen</b></p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analysen basieren auf allen Patienten aus der FAS-Population. 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 10 Punkte aufwies (31).</p> <p>Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden nur Geschlecht und Krankheitsschwere (ECOG-PS=0, ECOG-PS=1) als Stratifikationsvariable verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
<p>CSR: Klinischer Studienbericht; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; MID: Minimale klinisch wichtige Differenz; SAP: Statistischer Analyseplan; TTE: Time-to-Event</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 4-29: 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
IMpower133	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EORTC QLQ-C30 ist für Krebspatienten validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet (28, 30).

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der Studienpopulation die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-C30 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf bis einschließlich Woche 72 durchgehend über 70% (Tabelle 4-30). Danach waren nur noch insgesamt sechs Patienten in der Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lag nicht vor und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 als niedrig bewertet.

Tabelle 4-30: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Zeitpunkt	Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid	
	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*
Baseline	197	176 (89,3)	197	175 (88,8)
Woche 3	196	167 (85,2)	197	163 (82,7)

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

Zeitpunkt	Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid	
	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*
Woche 6	178	144 (80,9)	185	162 (87,6)
Woche 9	174	146 (83,9)	179	148 (82,7)
Woche 12	162	132 (81,5)	169	146 (86,4)
Woche 15	150	127 (84,7)	156	135 (86,5)
Woche 18	117	103 (88,0)	112	100 (89,3)
Woche 21	101	86 (85,1)	85	73 (85,9)
Woche 24	77	65 (84,4)	57	45 (78,9)
Woche 27	64	55 (85,9)	44	39 (88,6)
Woche 30	58	52 (89,7)	36	31 (86,1)
Woche 33	52	48 (92,3)	29	27 (93,1)
Woche 36	41	31 (75,6)	25	23 (92,0)
Woche 39	38	33 (86,8)	24	20 (83,3)
Woche 42	35	34 (97,1)	20	18 (90,0)
Woche 45	33	31 (93,9)	18	17 (94,4)
Woche 48	27	24 (88,9)	16	14 (87,5)
Woche 51	26	25 (96,2)	12	10 (83,3)
Woche 54	22	20 (90,9)	12	11 (91,7)
Woche 57	20	17 (85,0)	10	8 (80,0)
Woche 60	18	15 (83,3)	8	8 (100)
Woche 63	12	11 (91,7)	8	7 (87,5)
Woche 66	11	9 (81,8)	6	5 (83,3)
Woche 69	8	6 (75,0)	5	5 (100)
Woche 72	6	5 (83,3)	4	4 (100)
Woche 75	3	2 (66,7)	3	3 (100)
Woche 78	3	2 (66,7)	1	1 (100)
Woche 81	2	2 (100)	1	0 (0)
Woche 84	2	2 (100)	1	1 (100)
Woche 87	2	2 (100)	1	1 (100)
Woche 90	1	0 (0)	1	0 (0)
Woche 93	0	ND	1	0 (0)

---

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

---

Zeitpunkt	Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid	
	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*
*: Geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Symptomskalen/ -items des EORTC QLQ-C30 hinweg (mit Ausnahme des Items finanzielle Schwierigkeiten) EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; n: Minimale Rücklaufquote für jegliches Symptom zum Erhebungszeitpunkt; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; ND: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CE	Placebo + CE	Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala <sup>a</sup>	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>IMpower133</b> – confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 (Hauptanalyse)				
FAS	Fatigue	107/201 (53,2)	119/202 (58,9)	0,88 [0,67; 1,15]; 0,3321
	Übelkeit und Erbrechen	98/201 (48,8)	99/202 (49,0)	0,97 [0,73; 1,28]; 0,8140
	Schmerz	89/201 (44,3)	93/202 (46,0)	0,90 [0,67; 1,21]; 0,4900
	Dyspnoe	63/201 (31,3)	72/202 (35,6)	0,75 [0,53; 1,06]; 0,1024
	Appetitlosigkeit	87/201 (43,3)	85/202 (42,1)	1,02 [0,75; 1,38]; 0,9038
	Schlaflosigkeit	71/201 (35,3)	74/202 (36,6)	0,95 [0,69; 1,32]; 0,7721
	Verstopfung	87/201 (43,3)	89/202 (44,1)	1,00 [0,74; 1,35]; 0,9893
	Diarrhoe	60/201 (29,9)	67/202 (33,2)	0,85 [0,60; 1,21]; 0,3618
a: Das Item Finanzielle Schwierigkeiten wurde nicht berichtet, da es sich nicht um ein klinisches Symptom handelt.				
b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Therapiebeginn				
c: Log-Rank-Test				
CE: Carboplatin und Etoposid; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Responder; N: Anzahl Patienten; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigte bei keinem der Symptome einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die zusätzliche Gabe des aktiven Wirkstoffs Atezolizumab zur Standardtherapie führte somit insgesamt nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik.

Die Kaplan-Meier-Plots sind in Anhang 4-G hinterlegt.

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

Auf eine Berechnung und Darstellung gepoolter Ergebnisse zwischen der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte wurde verzichtet. Zur Begründung sei auf den Abschnitt 4.2.5.3 verwiesen.

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



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

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13

Studie	Operationalisierung
IMpower133	<p>Patientenberichtete Endpunkte des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 waren sekundäre Endpunkte in der Studie. Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten (unbestätigten) Verschlechterung um 10 Punkte in einer Skala.</p> <p><b>Hauptanalyse</b> Konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 der FAS-Population</p> <p><b>Instrumente und klinische Relevanz</b> Der EORTC QLQ-LC13 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Lungenkrebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen beinhaltet 13 Fragen bezüglich lungenkrebsassoziiertes Symptome (Dyspnoe [drei Fragen], Husten, Bluthusten, Schmerzen [Brust], Schmerzen [Arm oder Schulter] und Schmerzen [andere]) und therapiebedingter Symptome (Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie und Alopezie). Skalen, die aus mehreren Items bestehen werden aus den nicht fehlenden Werten berechnet, solange <math>\leq 50\%</math> der Items fehlen. Fehlen <math>&gt;50\%</math> der Items oder fehlt ein Einzel-Item, gilt die Skala als fehlend.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Husten</li> <li>• Bluthusten</li> <li>• Schmerzen (Brust)</li> <li>• Schmerzen (Arm oder Schulter)</li> <li>• Schmerzen (andere)</li> <li>• Mundschmerzen</li> <li>• Schluckbeschwerden</li> <li>• Periphere Neuropathie</li> <li>• Alopezie</li> </ul> <p>Die MID, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2.). Eine Bestätigung der Verschlechterung durch eine spätere Messung war dabei nicht nötig.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Der Fragebogen EORTC QLQ-LC13 wurde von den Patienten während der Behandlungsphase vor jeder Studienbehandlung, während dem Follow-up nach drei Monaten und sechs Monaten nach Progression ausgefüllt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>Zensierung</b></p> <p>Für die Analysen und die Kaplan-Meier-Plots wurden Patienten, bei denen zu Baseline keine Messung vorlag, einen Tag nach der Randomisierung zensiert, unabhängig davon ob nach Baseline Messungen vorlagen. Patienten, bei denen nach Baseline keine Messung vorlag, wurden einen Tag nach der Randomisierung zensiert. Patienten mit Baseline-Messung, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert hatten und am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, an welchem sie nachweislich keine Verschlechterung zum Ausgangswert hatten.</p> <p>Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die im Protokoll und dem statistischen Analyseplan präspezifizierten Regeln für die Analysepopulation und Zensierung wie oben beschrieben angewendet. Im primären CSR wurden dazu abweichend Patienten, bei denen zu Baseline keine Messung vorlag, zum Zeitpunkt der letzten Messung zensiert. Auch wurden bei den Kaplan-Meier-Analysen im CSR Patienten ausgeschlossen, bei denen zu Baseline und nach Baseline keine Messung vorlag.</p> <p><b>Analysen</b></p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analysen basieren auf allen Patienten aus der FAS-Population. 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 10 Punkte aufwies (31).</p> <p>Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden nur Geschlecht und Krankheitsschwere (ECOG-PS=0, ECOG-PS=1) als Stratifikationsvariable verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
<p>CSR: Klinischer Studienbericht; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; MID: Minimale klinisch wichtige Differenz; SAP: Statistischer Analyseplan; TTE: Time-to-Event</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 4-33: 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
IMpower133	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>EORTC QLQ-LC13: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EORTC QLQ-LC13 ist für Lungenkrebspatienten validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet (28, 30). Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der Studienpopulation die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-LC13 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten betragen über den Studienverlauf bis einschließlich Woche 72 durchgehend über 70% (Tabelle 4-34). Danach waren nur noch insgesamt sechs Patienten in der Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lag nicht vor und es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für alle Symptomsskalen des EORTC QLQ-LC13 als niedrig bewertet.

Tabelle 4-34: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC QLQ-LC13 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Zeitpunkt	Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid	
	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*
Baseline	197	173 (87,8)	197	168 (85,3)
Woche 3	196	162 (82,7)	197	159 (80,7)
Woche 6	178	143 (80,3)	185	159 (85,9)
Woche 9	174	140 (80,5)	179	148 (82,7)
Woche 12	162	132 (81,5)	169	146 (86,4)
Woche 15	150	126 (84,0)	156	134 (85,9)
Woche 18	117	103 (88,0)	112	100 (89,3)
Woche 21	101	86 (85,1)	85	73 (85,9)
Woche 24	77	65 (84,4)	57	44 (77,2)
Woche 27	64	55 (85,9)	44	39 (88,6)
Woche 30	58	52 (89,7)	36	31 (86,1)
Woche 33	52	48 (92,3)	29	27 (93,1)
Woche 36	41	31 (75,6)	25	23 (92,0)
Woche 39	38	32 (84,2)	24	20 (83,3)
Woche 42	35	34 (97,1)	20	18 (90,0)

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

Zeitpunkt	Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid	
	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*
Woche 45	33	31 (93,9)	18	17 (94,4)
Woche 48	27	24 (88,9)	16	14 (87,5)
Woche 51	26	25 (96,2)	12	10 (83,3)
Woche 54	22	20 (90,9)	12	11 (91,7)
Woche 57	20	17 (85,0)	10	8 (80,0)
Woche 60	18	15 (83,3)	8	8 (100)
Woche 63	12	11 (91,7)	8	7 (87,5)
Woche 66	11	8 (72,7)	6	5 (83,3)
Woche 69	8	6 (75,0)	5	5 (100)
Woche 72	6	5 (83,3)	4	4 (100)
Woche 75	3	2 (66,7)	3	3 (100)
Woche 78	3	2 (66,7)	1	1 (100)
Woche 81	2	2 (100)	1	0 (0)
Woche 84	2	2 (100)	1	1 (100)
Woche 87	2	2 (100)	1	1 (100)
Woche 90	1	0 (0)	1	0 (0)
Woche 93	0	ND	1	0 (0)

\*: Geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Symptomskalen/ -items des EORTC QLQ-LC13 hinweg  
EORTC QLQ-LC13: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; n: Minimale Rücklaufquote für jegliches Symptom zum Erhebungszeitpunkt; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; ND: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CE	Placebo + CE	Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> – confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 (Hauptanalyse)				
FAS	Dyspnoe	90/201 (44,8)	103/202 (51,0)	0,85 [0,64; 1,14]; 0,2703

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CE	Placebo + CE	Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	Husten	53/201 (26,4)	65/202 (32,2)	0,76 [0,53; 1,10]; 0,1421
	Bluthusten	22/201 (10,9)	25/202 (12,4)	0,81 [0,46; 1,44]; 0,4727
	Schmerzen (Brust)	66/201 (32,8)	65/202 (32,2)	0,99 [0,70; 1,40]; 0,9576
	Schmerzen (Arm/Schulter)	78/201 (38,8)	80/202 (39,6)	0,93 [0,68; 1,28]; 0,6708
	Schmerzen (andere)	84/201 (41,8)	79/202 (39,1)	1,04 [0,77; 1,42]; 0,7888
	Mundschmerzen	63/201 (31,3)	71/202 (35,1)	0,80 [0,57; 1,13]; 0,2137
	Schluckbeschwerden	49/201 (24,4)	61/202 (30,2)	0,73 [0,50; 1,07]; 0,1045
	Periphere Neuropathie	87/201 (43,3)	79/202 (39,1)	1,10 [0,81; 1,50]; 0,5399
	Alopezie	154/201 (76,6)	157/202 (77,7)	1,08 [0,84; 1,37]; 0,5625
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Therapiebeginn				
b: Log-Rank-Test				
CE: Carboplatin und Etoposid; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Responder; N: Anzahl Patienten; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigte für kein Symptom einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die zusätzliche Gabe des aktiven Wirkstoffs Atezolizumab zur Standardtherapie führte somit insgesamt nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik.

Die Kaplan-Meier-Plots sind in Anhang 4-G hinterlegt.

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

Auf eine Berechnung und Darstellung gepoolter Ergebnisse zwischen der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte wurde verzichtet. Zur Begründung sei auf den Abschnitt 4.2.5.3 verwiesen.

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

**4.3.1.3.1.2.5 Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – RCT**

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
IMpower133	<p>Patientenberichtete Endpunkte des Fragebogens EQ-5D waren explorative Endpunkte in der Studie. Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten (unbestätigten) Verschlechterung des Wertes um 10 Punkte auf der Analogskala.</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 der FAS-Population</li> </ul> <p><b>Instrumente und klinische Relevanz</b></p> <p>Der EQ-5D ist ein standardisiertes Messinstrument zur Erfassung der präferenzbasierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das von der EuroQoL Group entwickelt wurde. Die EQ-5D VAS stellt eine visuelle Analogskala dar, anhand dessen die Patienten ihren subjektiven Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala angeben können. Die Skala reicht von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitsstatus) Punkte.</p> <p>Die MID, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2.). Eine Bestätigung der Verschlechterung durch eine spätere Messung war dabei nicht nötig.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die EQ-5D VAS wurde von den Patienten während der Behandlungsphase vor jeder Studienbehandlung, während dem Follow-up nach drei Monaten und sechs Monaten nach Progression ausgefüllt.</p> <p><b>Zensierung</b></p> <p>Für die Analysen und die Kaplan-Meier-Plots wurden Patienten, bei denen zu Baseline keine Messung vorlag, einen Tag nach der Randomisierung zensiert, unabhängig davon, ob nach Baseline Messungen vorlagen. Patienten, bei denen nach Baseline keine Messung vorlag, wurden einen Tag nach der Randomisierung zensiert. Patienten mit Baseline-Messung, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert hatten und am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, an welchem sie nachweislich keine Verschlechterung zum Ausgangswert hatten.</p> <p>Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die im Protokoll und dem statistischen Analyseplan präspezifizierten Regeln für die Analysepopulation und Zensierung wie oben beschrieben angewendet. Im primären CSR wurden dazu abweichend Patienten, bei denen zu Baseline keine Messung vorlag, zum Zeitpunkt der letzten Messung zensiert. Auch wurden bei den Kaplan-Meier-Analysen im CSR Patienten ausgeschlossen, bei denen zu Baseline und nach Baseline keine Messung vorlag.</p> <p><b>Analysen</b></p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analysen basieren auf allen Patienten</p>

Studie	Operationalisierung
	aus der FAS-Population. Dabei wurde ein Patient als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zu mindestens einer Visite nach Baseline eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte aufwies (31). Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden nur Geschlecht und Krankheitsschwere (ECOG-PS=0, ECOG-PS=1) als Stratifikationsvariable verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2.
CSR: Klinischer Studienbericht; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; MID: Minimale klinisch wichtige Differenz; SAP: Statistischer Analyseplan; TTE: Time-to-Event	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS 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
IMpower133	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EQ-5D stellt ein validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Bewertung der präferenzbasierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar, welches in onkologischen Studien häufig zum Einsatz kommt (43). Die hier verwendete visuelle Analogskala (VAS) ist eine Komponente des EQ-5D, auf der die Befragten ihren subjektiven Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) angeben (39).



Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Woche 72 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70% (Tabelle 4-38). Danach waren nur noch insgesamt sechs Patienten in der Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lag nicht vor und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für die EQ-5D VAS als niedrig bewertet.

Tabelle 4-38: Anteil der Patienten mit Bewertung für die EQ-5D VAS aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Zeitpunkt	Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid	
	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)
Baseline	197	172 (87,3)	197	168 (85,3)
Woche 3	196	162 (82,7)	197	159 (80,7)
Woche 6	178	143 (80,3)	185	158 (85,4)
Woche 9	174	140 (80,5)	179	148 (82,7)
Woche 12	162	132 (81,5)	169	146 (86,4)
Woche 15	150	127 (84,7)	156	134 (85,9)
Woche 18	117	103 (88,0)	112	100 (89,3)
Woche 21	101	86 (85,1)	85	72 (84,7)
Woche 24	77	65 (84,4)	57	43 (75,4)
Woche 27	64	54 (84,4)	44	39 (88,6)
Woche 30	58	52 (89,7)	36	31 (86,1)
Woche 33	52	48 (92,3)	29	27 (93,1)
Woche 36	41	31 (75,6)	25	23 (92,0)
Woche 39	38	32 (84,2)	24	20 (83,3)
Woche 42	35	34 (97,1)	20	18 (90,0)
Woche 45	33	31 (93,9)	18	17 (94,4)
Woche 48	27	24 (88,9)	16	14 (87,5)
Woche 51	26	25 (96,2)	12	10 (83,3)
Woche 54	22	20 (90,9)	12	11 (91,7)
Woche 57	20	17 (85,0)	10	8 (80)
Woche 60	18	15 (83,3)	8	8 (100)
Woche 63	12	11 (91,7)	8	7 (87,5)

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

Zeitpunkt	Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid	
	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)
Woche 66	11	8 (72,7)	6	5 (83,3)
Woche 69	8	6 (75,0)	5	5 (100)
Woche 72	6	5 (83,3)	4	4 (100)
Woche 75	3	2 (66,7)	3	3 (100)
Woche 78	3	2 (66,7)	1	1 (100)
Woche 81	2	2 (100)	1	0 (0)
Woche 84	2	2 (100)	1	1 (100)
Woche 87	2	2 (100)	1	1 (100)
Woche 90	1	0 (0)	1	0 (0)
Woche 93	0	ND	1	0 (0)

EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; FAS: Full Analysis Set; n: Minimale Rücklaufquote; ND: Nicht bestimmbar; N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid	Placebo mit Carboplatin und Etoposid	Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala <sup>a</sup>	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> – confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 (Hauptanalyse)				
FAS	EQ-5D VAS	94/201 (46,8)	83/202 (41,1)	1,11 [0,82; 1,50]; 0,4910

a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Therapiebeginn  
b: Log-Rank-Test  
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Responder; N: Anzahl Patienten; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Es zeigte sich bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte somit nicht zu einer Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands.

Der Kaplan-Meier-Plot ist in Anhang 4-G hinterlegt.

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

Auf eine Berechnung und Darstellung gepoolter Ergebnisse zwischen der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte wurde verzichtet. Zur Begründung sei auf den Abschnitt 4.2.5.3 verwiesen.

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

### 4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

#### 4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
IMpower133	<p>Patientenberichtete Endpunkte des Fragebogens EORTC QLQ-C30 waren sekundäre Endpunkte in der Studie. Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten (unbestätigten) Verschlechterung um 10 Punkte in einer Funktionsskala.</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 der FAS-Population</li> </ul> <p><b>Instrumente und klinische Relevanz</b></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz und Übelkeit und Erbrechen) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung. Skalen, die aus mehreren Items bestehen werden aus den nicht fehlenden Werten berechnet, solange <math>\leq 50\%</math> der Items fehlen. Fehlen <math>&gt; 50\%</math> der Items oder fehlt ein Einzel-Item, gilt die Skala als fehlend.</p> <p>Die folgenden Funktionsskalen werden hier unter der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <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>Die MID, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2.). Eine Bestätigung der Verschlechterung durch eine spätere Messung war dabei nicht nötig.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde von den Patienten während der Behandlungsphase vor jeder Studienbehandlung, während dem Follow-up nach drei Monaten und sechs Monaten nach Progression ausgefüllt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>Zensierung</b></p> <p>Für die Analysen und die Kaplan-Meier-Plots wurden Patienten, bei denen zu Baseline keine Messung vorlag, einen Tag nach der Randomisierung zensiert, unabhängig davon ob nach Baseline Messungen vorlagen. Patienten, bei denen nach Baseline keine Messung vorlag, wurden einen Tag nach der Randomisierung zensiert. Patienten mit Baseline-Messung, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert hatten und am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, an welchem sie nachweislich keine Verschlechterung zum Ausgangswert hatten.</p> <p>Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die im Protokoll und dem statistischen Analyseplan präspezifizierten Regeln für die Analysepopulation und Zensierung wie oben beschrieben angewendet. Im primären CSR wurden dazu abweichend Patienten, bei denen zu Baseline keine Messung vorlag, zum Zeitpunkt der letzten Messung zensiert. Auch wurden bei den Kaplan-Meier-Analysen im CSR Patienten ausgeschlossen, bei denen zu Baseline und nach Baseline keine Messung vorlag.</p> <p><b>Analysen</b></p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analysen basieren auf allen Patienten aus der FAS-Population. 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 10 Punkte aufwies (31).</p> <p>Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden nur Geschlecht und Krankheitsschwere (ECOG-PS=0, ECOG-PS=1) als Stratifikationsvariable verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
<p>CSR: Klinischer Studienbericht; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; MID: Minimale klinisch wichtige Differenz; SAP: Statistischer Analyseplan; TTE: Time-to-Event</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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene 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
IMpower133	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EORTC QLQ-C30 ist für Krebspatienten validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet (28, 30).

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der Studienpopulation die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des 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 Woche 72 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70% (Tabelle 4-42). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (sechs Patienten). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lag nicht vor und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 als niedrig bewertet.

Tabelle 4-42: Anteil der Patienten mit Bewertung für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Zeitpunkt	Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid	
	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*
Baseline	197	176 (89,3)	197	175 (88,8)
Week 3	196	167 (85,2)	197	163 (82,7)
Week 6	178	144 (80,9)	185	162 (87,6)
Week 9	174	146 (83,9)	179	148 (82,7)
Week 12	162	132 (81,5)	169	146 (86,4)
Week 15	150	127 (84,7)	156	135 (86,5)
Week 18	117	103 (88,0)	112	100 (89,3)
Week 21	101	86 (85,1)	85	73 (85,9)
Week 24	77	65 (84,4)	57	45 (78,9)
Week 27	64	55 (85,9)	44	39 (88,6)
Week 30	58	52 (89,7)	36	31 (86,1)
Week 33	52	48 (92,3)	29	27 (93,1)
Week 36	41	31 (75,6)	25	23 (92,0)

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

Zeitpunkt	Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid	
	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*
Week 39	38	33 (86,8)	24	20 (83,3)
Week 42	35	34 (97,1)	20	18 (90,0)
Week 45	33	31 (93,9)	18	17 (94,4)
Week 48	27	24 (88,9)	16	14 (87,5)
Week 51	26	25 (96,2)	12	10 (83,3)
Week 54	22	20 (90,9)	12	11 (91,7)
Week 57	20	17 (85,0)	10	8 (80,0)
Week 60	18	15 (83,3)	8	8 (100)
Week 63	12	11 (91,7)	8	7 (87,5)
Week 66	11	9 (81,8)	6	5 (83,3)
Week 69	8	6 (75,0)	5	5 (100)
Week 72	6	5 (83,3)	4	4 (100)
Week 75	3	2 (66,7)	3	3 (100)
Week 78	3	2 (66,7)	1	1 (100)
Week 81	2	2 (100)	1	0 (0)
Week 84	2	2 (100)	1	1 (100)
Week 87	2	2 (100)	1	1 (100)
Week 90	1	0 (0)	1	0 (0)
Week 93	0	ND	1	0 (0)

\*: Geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Funktionsskalen/ -items des EORTC QLQ-C30 hinweg  
 EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; n: Minimale Rücklaufquote für jegliches Symptom zum Erhebungszeitpunkt; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; ND: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

*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.*

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid	Placebo mit Carboplatin und Etoposid	Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala <sup>a</sup>	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> – confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 (Hauptanalyse)				
FAS	Globaler Gesundheitsstatus	88/201 (43,8)	81/202 (40,1)	1,01 [0,74; 1,37]; 0,9707
	Rollenfunktion	103/201 (51,2)	98/202 (48,5)	1,04 [0,79; 1,38]; 0,7736
	Körperliche Funktion	98/201 (48,8)	89/202 (44,1)	1,10 [0,82; 1,47]; 0,5401
	Emotionale Funktion	66/201 (32,8)	74/202 (36,6)	0,85 [0,61; 1,19]; 0,3436
	Kognitive Funktion	99/201 (49,3)	96/202 (47,5)	1,00 [0,75; 1,34]; 0,9789
	Soziale Funktion	83/201 (41,3)	99/202 (49,0)	0,73 [0,54; 0,98]; 0,0381
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Therapiebeginn b Log-Rank-Test ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Responder; N: Anzahl Patienten; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (entsprechend einer Abnahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigte für den globalen Gesundheitsstatus, die Rollenfunktion, die körperliche Funktion, die emotionale Funktion und für die kognitive Funktion keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CE (HR [95%-KI]: 0,73 [0,54; 0,98]; p-Wert=0,0381). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde sogar hinsichtlich der sozialen Funktion durch die Therapie mit Atezolizumab + CE statistisch signifikant verbessert. Insgesamt führte die zusätzliche Gabe des aktiven Wirkstoffs Atezolizumab zur Standardtherapie somit nicht zu einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die Kaplan-Meier-Plots sind in Anhang 4-G hinterlegt.



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

Auf eine Berechnung und Darstellung gepoolter Ergebnisse zwischen der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte wurde verzichtet. Zur Begründung sei auf den Abschnitt 4.2.5.3 verwiesen.

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

**4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT**

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
IMpower133	<p><b>Hauptanalyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 der gesamten Studiendauer auf Basis der SAF-Population</li> </ul> <p><b>Weitere Analysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 der Induktionsphase auf Basis der SAF-Population</li> </ul> <p><b>Instrumente und klinische Relevanz</b></p> <p>Unerwünschte Ereignisse sind jegliche nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignisse bei Patienten, denen eine Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Sie wurden durch den Prüfarzt über den elektronischen Prüfbogen (eCRF = Electronic case report form) dokumentiert. Ereignisse, die pro Patient mehrfach vorkamen, wurden nur einmal, im höchsten aufgetretenen Schweregrad, gezählt. Wörtliche Beschreibungen (Verbatim) des Prüfarztes wurden gemäß MedDRA, Version 21.0 kodiert. Die Schweregrade wurden gemäß NCI CTCAE (Version 4.0) klassifiziert. Die Progression des Primärtumors sowie das Auftreten neuer Läsionen wurden als Wirksamkeitsparameter berücksichtigt und nicht als UE berichtet.</p> <p>Folgende Hauptkategorien der UE wurden analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Patienten mit (jeglichem) UE</u></li> <li><u>Patienten mit UE Grad 3 – 4</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten mit UE Grad 3</li> <li>Patienten mit UE Grad 4</li> </ul> </li> <li><u>Patienten mit UE Grad 5</u></li> </ul> <p>Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte durch den Prüfarzt. In die Analyse zum jeweiligen Schweregrad floss immer nur das UE zu dem betrachteten Schweregrad ein; auch dann, wenn dieses UE mehrfach mit verschiedenen Schweregraden berichtet wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Patienten mit SUE</u></li> </ul> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul 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 bedeutsam oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE</u></li> </ul> <p>Als Ereignis wurden UE gezählt, die den Abbruch mindestens einer Studienmedikation</p>

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="371 264 534 286">zufolge hatten.</p> <p data-bbox="371 331 625 353"><b>Ergänzende Analysen</b></p> <ul data-bbox="419 376 1394 627" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="419 376 1072 398">• <u>Patienten mit häufigen UE – auf Ebene der SOC und PT</u> <ul data-bbox="483 421 1394 627" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="483 421 1394 488">○ UE Grad 3 – 4, bei denen der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen <math>\geq 2\%</math> beträgt.</li> <li data-bbox="483 499 1394 566">○ SUE, die bei <math>\geq 2\%</math> der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten.</li> <li data-bbox="483 577 1394 627">○ UE, die in mindestens einem Behandlungsarm zum Behandlungsabbruch führten.</li> </ul> </li> <li data-bbox="419 645 678 667">• <u>Patienten mit AESI</u></li> </ul> <p data-bbox="371 689 1394 1249">AESI wurden im Studienprotokoll basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation sowie auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen, definiert, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmers zu gewährleisten (79). Dies gilt auch, wenn die UE gemäß üblichen regulatorischen Kriterien als nicht schwerwiegend eingestuft werden. Bei der Datenanalyse wurden Standardised MedDRA Queries (SMQ), Sponsor-definierte UE Gruppenbezeichnung (AEGT = Adverse event group term) sowie High Level Terms (HLT) nach einem definierten medizinischen Konzept verwendet, um weitere AESI aus der UE Datenbank zu identifizieren. Dieses medizinische Konzept wird kontinuierlich nach aktuellem wissenschaftlichem Kenntnisstand und aktueller Datenlage angepasst und umfasst die mit Atezolizumab assoziierten bereits identifizierten als auch potenziellen Risiken sowie Klasseneffekte, die unter ähnlichen Substanzen beobachtet wurden. Eine zusammenfassende Darstellung der identifizierten Ereignisse im vorliegenden Dossier erfolgt entsprechend mit Hilfe der vom Sponsor definierten AEGT, MedDRA standardisierten SMQ und HLT. Eine Übersicht des medizinischen Konzepts inklusive der definierten SMQ, HLT und AEGT für Atezolizumab ist dem Anhang des CSR zu entnehmen (53).</p> <p data-bbox="371 1272 1394 1361">Potenziell immunvermittelte UE werden auf oben beschriebene Weise unter den AESI erfasst. Zusätzlich zu oben genannten AESI werden alle AESI, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden, beschrieben.</p> <p data-bbox="371 1417 906 1440"><b>Erhebungszeitpunkte/Zeitraum der Erfassung</b></p> <p data-bbox="371 1462 1394 1518">Unerwünschte Ereignisse wurden routinemäßig zu jedem Zyklus im eCRF erfasst, sowohl während der Induktionsphase (erste vier Zyklen) als auch im späteren Behandlungsverlauf.</p> <p data-bbox="371 1541 1394 1968">Für die Betrachtung der Verträglichkeit werden zwei Zeiträume herangezogen: Die Induktionsphase und die gesamte Studiendauer (Induktionsphase + Erhaltungsphase). Für beide Zeiträume wurden UE ab erster Gabe der Studienmedikation („Treatment emergent“) berücksichtigt. Für die Auswertung der Induktionsphase wurden UE berücksichtigt, die bis zum Tag vor der ersten Gabe der Erhaltungstherapie auftraten. Für die Auswertung der gesamten Studiendauer wurden UE berücksichtigt, die bis einschließlich 30 Tage (bzw. 90 Tage für SUE und AESI) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur Initiierung einer neuen onkologischen Therapie auftraten. Todesfälle sowie SUE und AESI mit Bezug auf die in der Behandlungsphase verabreichte Studienmedikation wurden mindestens alle 3 Monate bis zum Tod, Lost-to-Follow-up bzw. bis zum Studienabschluss durch den Sponsor dokumentiert. Dabei wurde jeweils das SUE bzw. AESI dokumentiert, welches zuerst eintrat. Sowohl die UE der Hauptkategorien als auch die der ergänzenden Analysen werden für beide Zeiträume dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>Zensierung</b></p> <p>Patienten ohne ein jeweiliges UE wurden zensiert zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenanalyse, falls diese dann noch am Leben waren, oder zum letzten vor der Analyse bekannten Zeitpunkt, an welchem der Patient nachweislich am Leben war, falls deren Überlebensstatus aufgrund von Lost-to-Follow-up nicht bekannt war bzw. zum Zeitpunkt des Todes. In den Analysen zu SUE und AESI wurden Patienten ohne UE 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert, in allen anderen UE Analysen 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, falls dieser Zeitpunkt vor den zuvor genannten lag.</p> <p><b>Analyse</b></p> <p>Die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte beruhen auf der SAF-Population. Diese besteht aus allen randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Für die Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab + CE-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah („as treated“).</p> <p>Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte nicht. Time-to-Event-Analysen (Zeit bis zum erstmaligen Eintritt eines UE) wurden mittels eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts von Atezolizumab + CE gegenüber Placebo + CE wurden jeweils die HR und das zugehörige 95%-KI berechnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests verglichen.</p>
<p>AEGT: UE-Gruppenbezeichnung; AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; CE: Carboplatin und Etoposid; CSR: Klinischer Studienbericht; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; HLT: High Level Term; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred Term; SAF: Safety analysis set; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes 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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMpower133	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UE erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der Good Clinical Practice (GCP)-Verordnung. Die UE wurden entsprechend MedDRA Version 21.0 kodiert und, soweit medizinisch sinnvoll, in Gruppen zusammengefasst (z. B. MedDRA Standardabfragen [SMQ = Standardised MedDRA Queries]).

In die Analyse der Daten zur Verträglichkeit gingen Patienten der SAF-Population ein, d. h. alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Für die Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab + CE-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah („as treated“). Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lag nicht vor, und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für die Verträglichkeitsendpunkte somit als niedrig bewertet.

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

**Verträglichkeitsendpunkte Hauptkategorien – gesamte Studiendauer**Tabelle 4-46: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **gesamte Studiendauer**

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid		Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> – konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 (Hauptanalyse)						
SAF	Patienten mit UE	198	198 (100)	196	189 (96,4)	1,19 [0,97; 1,47], 0,1027
	Patienten mit UE Grad 3 – 4	198	136 (68,7)	196	136 (69,4)	1,07 [0,84; 1,37], 0,5697
	<i>Patienten mit UE Grad 3</i>	198	123 (62,1)	196	121 (61,7)	1,10 [0,85; 1,42], 0,4549
	<i>Patienten mit UE Grad 4</i>	198	53 (26,8)	196	61 (31,1)	0,86 [0,60; 1,25], 0,4277
	Patienten mit UE Grad 5	198	4 (2,0)	196	11 (5,6)	0,35 [0,11; 1,10], 0,0597
	Patienten mit SUE	198	74 (37,4)	196	68 (34,7)	1,12 [0,81; 1,56], 0,4944
	Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	198	22 (11,1)	196	6 (3,1)	3,42 [1,38; 8,48], 0,0047
a: Unstratifizierte Analyse						
b: Log-Rank-Test						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; N: Anzahl Patienten; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety analysis set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis						

***Patienten mit UE – gesamte Studiendauer***

In der Studie IMpower133 trat bei allen Patienten im Atezolizumab + CE-Arm und bei 96,4% der Patienten im Placebo + CE-Arm mindestens ein UE auf. Das zeitadjustierte Risiko für das Auftreten von UE ist in beiden Studienarmen vergleichbar (HR [95%-KI]: 1,19; [0,97; 1,47]; p-Wert=0,1027).

***Patienten mit UE Grad 3 – 4 – gesamte Studiendauer***

Die Verteilung der UE auf die Schweregrade 3 – 4 sowie jeweils Grad 3 und Grad 4 separat analysiert war statistisch ausgeglichen.

68,7% der Patienten im Atezolizumab + CE-Arm und 69,4% der Patienten im Placebo + CE-Arm hatten UE der Schweregrade 3 – 4 (HR [95%-KI]: 1,07 [0,84; 1,37]; p-Wert=0,5697). Bei den meisten Patienten waren schwere UE in ihrer Maximalausprägung von Grad 3 (Atezolizumab + CE: 62,1% vs. Placebo + CE: 61,7%; HR [95%-KI]: 1,10 [0,85; 1,42]; p-Wert=0,4549). UE vom Schweregrad 4 traten bei 26,8% der Patienten im Atezolizumab + CE-Arm und 31,1% der Patienten im Placebo + CE-Arm auf (HR [95%-KI]: 0,86 [0,60; 1,25]; p-Wert=0,4277).

Bei den schweren UE handelte es sich um Ereignisse unterschiedlicher PT verschiedener SOC, die im Abschnitt „Ergänzende Darstellung“ differenziert aufgeführt werden.

### ***Patienten mit UE Grad 5 – gesamte Studiendauer***

Im Atezolizumab + CE-Arm trat bei vier Patienten (2,0%) und im Placebo + CE-Arm bei elf Patienten (5,6%) ein UE Grad 5 auf. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (HR [95%-KI]: 0,35 [0,11; 1,10]; p-Wert=0,0597).

Bei den vier UE vom Grad 5 im Atezolizumab + CE-Arm handelte es sich um die PT: respiratorische Insuffizienz, Tod ungeklärter Ursache, Pneumonie und Neutropenie.

Im Placebo + CE-Arm wurde Pneumonie bei drei Patienten als Grad 5 UE dokumentiert. Eine Sepsis war bei vier Patienten Todesursache (PT: pulmonale Sepsis, neutropenische Sepsis, septischer Schock und Sepsis). Die weiteren Grad 5 UE traten vereinzelt auf und wurden unter den folgenden PT dokumentiert: akute respiratorische Insuffizienz, Bluthusten (Hämoptoe), generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes sowie Perikarderguss.

In jedem Studienarm wurden je drei UE vom Grad 5 im Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertet. Im Atezolizumab + CE-Arm handelte es sich dabei um Tod ungeklärter Ursache (im Zusammenhang mit gesamter Studienmedikation), Pneumonie und Neutropenie (beide im Zusammenhang mit Carboplatin und Etoposid). Im Placebo + CE-Arm handelte es sich um septischen Schock (im Zusammenhang mit gesamter Studienmedikation), eine Pneumonie (im Zusammenhang mit Placebo) sowie neutropenische Sepsis (im Zusammenhang mit Carboplatin und Etoposid).

### ***Patienten mit SUE – gesamte Studiendauer***

SUE (Atezolizumab + CE-Arm: 37,4% vs. Placebo + CE-Arm: 34,7%) wurden mit vergleichbarem zeitadjustiertem Risiko in beiden Studienarmen berichtet (HR [95%-KI]: 1,12 [0,81; 1,56]; p-Wert=0,4944).

Bei den SUE handelte es sich um Ereignisse unterschiedlicher PT verschiedener SOC, die im Abschnitt „Ergänzende Darstellung“ differenziert aufgeführt werden.

***Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE – gesamte Studiendauer***

Bei 22 Patienten (11,1%) im Atezolizumab + CE-Arm sowie bei 6 Patienten (3,1%) im Placebo + CE-Arm trat während der gesamten Studiendauer mindestens ein UE auf, welches zum Abbruch mindestens einer Studienmedikation führte. Das zeitadjustierte Risiko für das Auftreten eines UE, das zum Behandlungsabbruch einer Studienmedikation führte, war im Atezolizumab + CE-Arm höher (HR [95%-KI]: 3,42 [1,38; 8,48]; p-Wert=0,0047).

Der Therapieabbruch wurde in beiden Armen in fast allen Fällen der zur Standardtherapie zusätzlich verabreichten Medikation Atezolizumab bzw. Placebo zugeordnet. In Folge wurde Atezolizumab bei 21 von insgesamt 22 Patienten und Placebo bei 5 von insgesamt 6 Patienten abgesetzt. Ein Abbruch der kompletten Studienmedikation (Atezolizumab *und* Carboplatin *und* Etoposid bzw. Placebo *und* Carboplatin *und* Etoposid) wurde bei vier Patienten (2,0%) im Atezolizumab + CE-Arm und bei einem Patienten (0,5%) im Placebo + CE-Arm durchgeführt. Vice versa konnte eine onkologische Therapie mit mind. einer der Studienmedikationen bei 18 der 22 Patienten im Atezolizumab + CE-Arm und bei 5 der 6 Patienten im Placebo + CE-Arm fortgeführt werden.

Im Atezolizumab + CE-Arm waren die meisten PT, die zum Therapieabbruch führten, vom Schweregrad 3. Bei einem Patienten führte ein UE vom Grad 4 (Pneumonie) zum Abbruch von Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid. Bei einem weiteren Patienten wurde Atezolizumab aufgrund eines erhöhten Transaminasewertes abgesetzt. Kein weiteres UE, das zum Behandlungsabbruch führte, war vom Schweregrad 4 oder führte zu einem UE Grad 5. Im Placebo + CE-Arm entwickelte sich ein kardiopulmonales Versagen, welches zum Therapieabbruch führte, zu einem Grad 5 UE. Keine weiteren UE, die zum Behandlungsabbruch führten, waren vom Schweregrad 4 oder entwickelten sich zum UE vom Schweregrad 5.

Von allen 25 UE, die bei den 22 betroffenen Patienten zum Behandlungsabbruch im Atezolizumab + CE-Arm führten, war die Mehrzahl im Studienverlauf reversibel (n=18). Zum Zeitpunkt der konfirmatorischen Analyse waren 7 UE noch nicht reversibel. Hierbei handelte es sich um die UE Vena-cava-superior-Syndrom, Trigeminusneuralgie, Ikterus, Asthenie, Erbrechen, erhöhte Transaminasewerte und Pneumonie. Außer dem Grad 5 UE, waren im Placebo + CE-Arm alle UE, die zum Behandlungsabbruch führten (n=9), reversibel.

Als SUE wurden 13 von 25 UE klassifiziert, die im Atezolizumab + CE-Arm zum Therapieabbruch führten. Im Placebo + CE-Arm wurden 6 von 9 UE, die zum Therapieabbruch führten, als schwerwiegend eingestuft.

Eine Auflistung und Analyse der SOC/PT, die zum Therapieabbruch führten sowie eine medizinische Einordnung der Therapieabbrüche ist im Abschnitt Ergänzende Analysen (Anhang 4-G, Tabelle 4-92) zu finden.



**Verträglichkeitsendpunkte Hauptkategorien – Induktionsphase**Tabelle 4-47: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Induktionsphase**

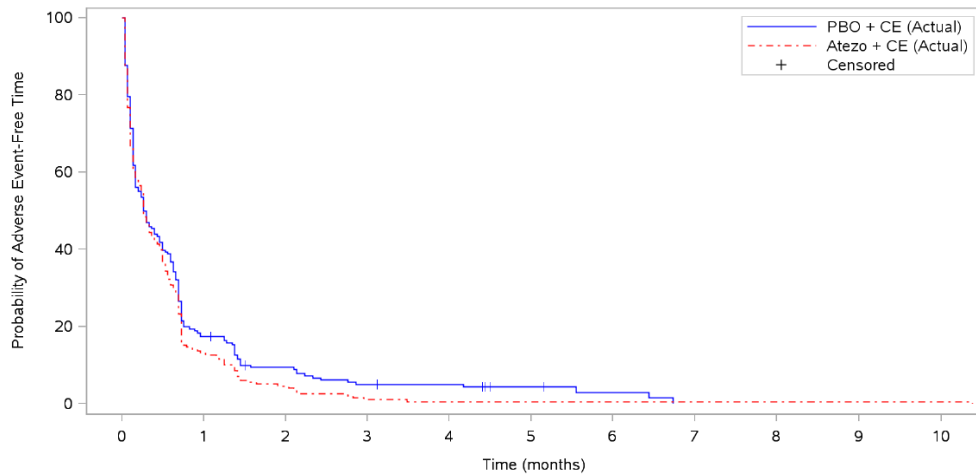
Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid		Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> – konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018						
SAF	Patienten mit UE	198	195 (98,5)	196	185 (94,4)	1,18 [0,96; 1,46], 0,1227
	Patienten mit UE Grad 3 – 4	198	127 (64,1)	196	122 (62,2)	1,11 [0,86; 1,43], 0,4080
	<i>Patienten mit UE Grad 3</i>	198	113 (57,1)	196	106 (54,1)	1,14 [0,88; 1,50], 0,3222
	<i>Patienten mit UE Grad 4</i>	198	51 (25,8)	196	56 (28,6)	0,91 [0,62; 1,33], 0,6197
	Patienten mit UE Grad 5	198	4 (2,0)	196	8 (4,1)	0,50 [0,15; 1,67], 0,2503
	Patienten mit SUE	198	57 (28,8)	196	53 (27,0)	1,13 [0,78; 1,64], 0,5230
	Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	198	13 (6,6)	196	3 (1,5)	4,82 [1,36; 17,11], 0,0074
a: Unstratifizierte Analyse						
b: Log-Rank-Test						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety analysis set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Werden die Ergebnisse der UE-Hauptkategorien zwischen der gesamten Studiendauer und der Induktionsphase verglichen, ergeben sich keine abweichenden Aussagen zur Verträglichkeit:

Die Verträglichkeit zwischen Atezolizumab + CE und Placebo + CE ist in den Endpunkten Patienten mit UE, Patienten mit schweren (Grad 3-4, Grad 3, 4 und 5) UE sowie Patienten mit SUE vergleichbar. Im Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund von UE zeigt sich ein erhöhtes zeitadjustiertes Risiko für das Auftreten im Atezolizumab + CE-Arm (6,6% vs. 1,5%; HR [95%-KI]: 4,82 [1,36; 17,11]; p-Wert=0,0074). In beiden Studienarmen wurde die Therapie in den meisten Fällen im Zusammenhang mit der Add-on-Gabe von Atezolizumab (5,1%) bzw. Placebo (1,0%) bewertet.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Plots zu den 7 Verträglichkeits-Hauptkategorien, jeweils zunächst für die gesamte Studiendauer gefolgt vom entsprechenden Kaplan-Meier-Plot für die Induktionsphase.

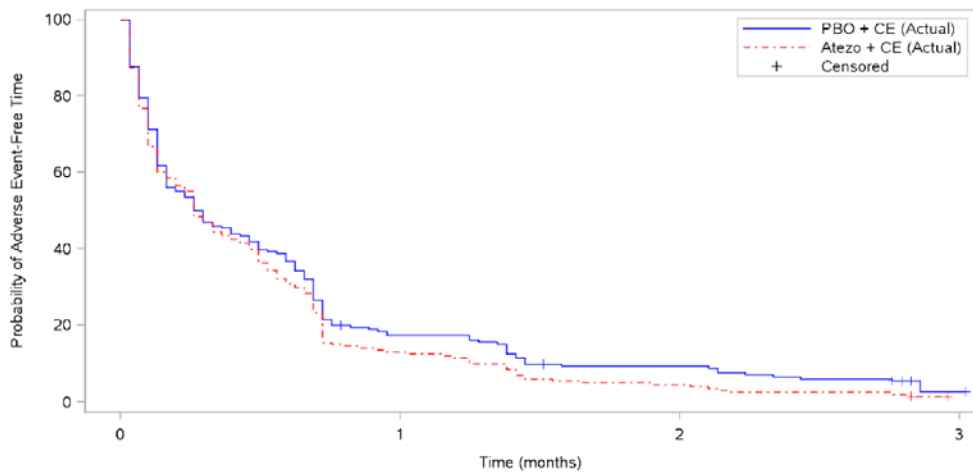
**Patienten mit unerwünschten Ereignissen**



Patients at risk											
PBO + CE (Actual)	196	34	17	9	8	4	2	1	1	1	1
Atezo + CE (Actual)	198	26	9	2	1	1	1	1	1	1	1
Patients censored											
PBO + CE (Actual)	0	0	2	2	3	6	7				
Atezo + CE (Actual)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Clinical cut-off: 24APR2018

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE der RCT IMpower133; SAF-Population; **gesamte Studiendauer**; konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018  
 Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set

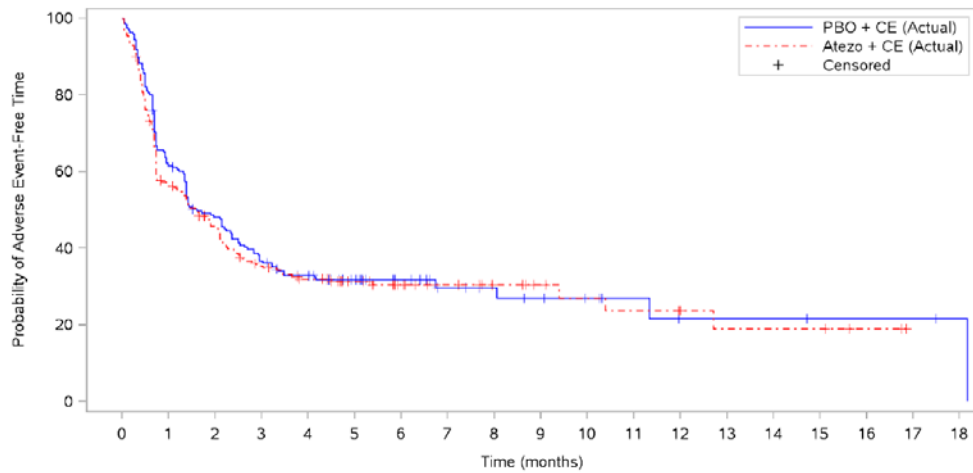


Patients at risk				
PBO + CE (Actual)	196	33	17	1
Atezo + CE (Actual)	198	26	9	
Patients censored				
PBO + CE (Actual)	0	1	2	10
Atezo + CE (Actual)	0	0	0	

Clinical cut-off: 24APR2018

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE der RCT IMpower133; SAF-Population; **Induktionsphase**; konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018  
 Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set

**Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 – 4**

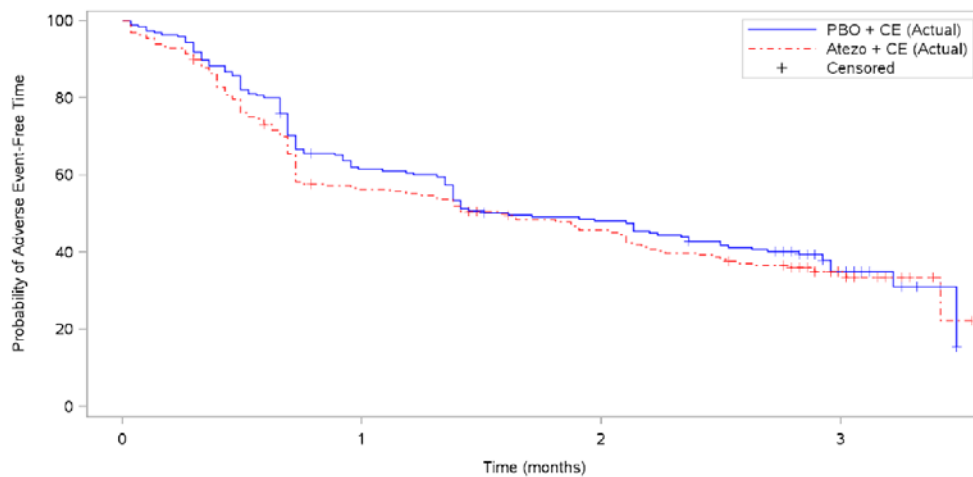


Patients at risk																				
PBO + CE (Actual)	196	120	92	70	60	38	19	13	11	9	7	5	3	3	3	2	2	2	2	1
Atezo + CE (Actual)	198	109	85	63	53	38	25	19	14	10	8	7	5	4	4	4	4	2	2	
Patients censored																				
PBO + CE (Actual)	0	1	3	3	6	26	45	50	52	53	55	57	58	58	58	59	59	59	60	
Atezo + CE (Actual)	0	3	7	10	14	28	40	46	51	55	56	56	58	58	58	58	60			

Clinical cut-off: 24APR2018

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 3 – 4 der RCT IMpower133; SAF-Population; **gesamte Studiendauer**; konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set



Patients at risk																				
PBO + CE (Actual)	196				119						92									22
Atezo + CE (Actual)	198				108						85									23
Patients censored																				
PBO + CE (Actual)	0				2						3									54
Atezo + CE (Actual)	0				4						7									50

Clinical cut-off: 24APR2018

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 3 – 4 der RCT IMpower133; SAF-Population; **Induktionsphase**; konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set

**Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Grad 3**

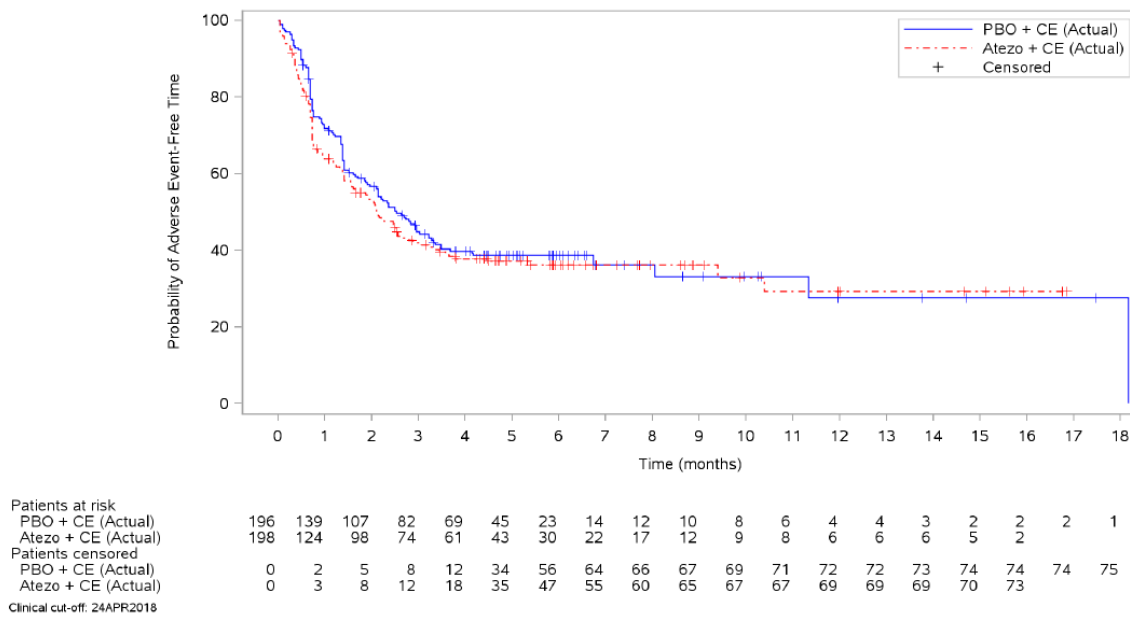


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 3 der RCT IMpower133; SAF-Population; **gesamte Studiendauer**; konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set

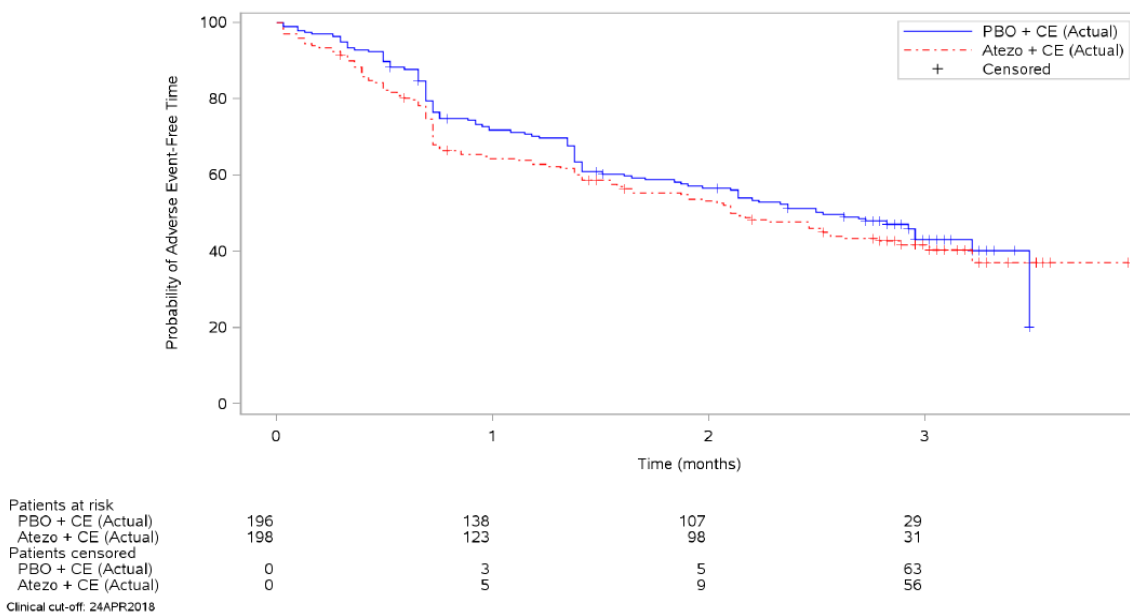
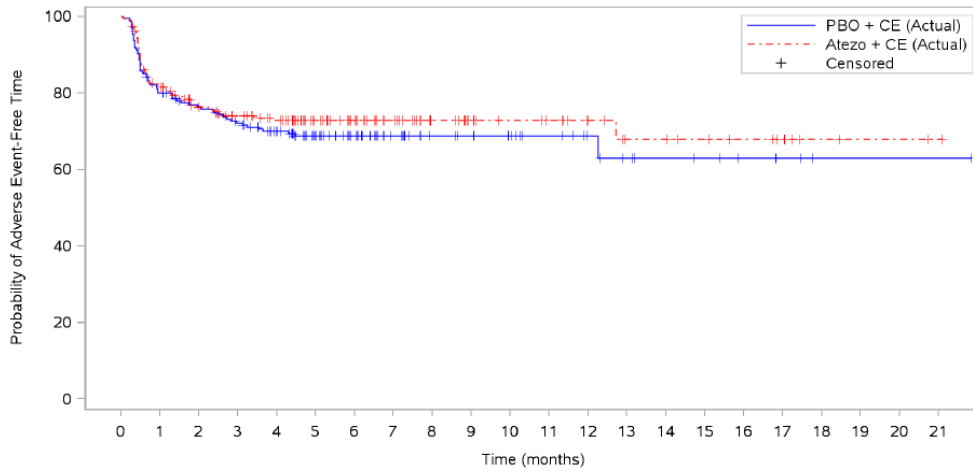


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 3 der RCT IMpower133; SAF-Population; **Induktionsphase**; konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set

**Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Grad 4**

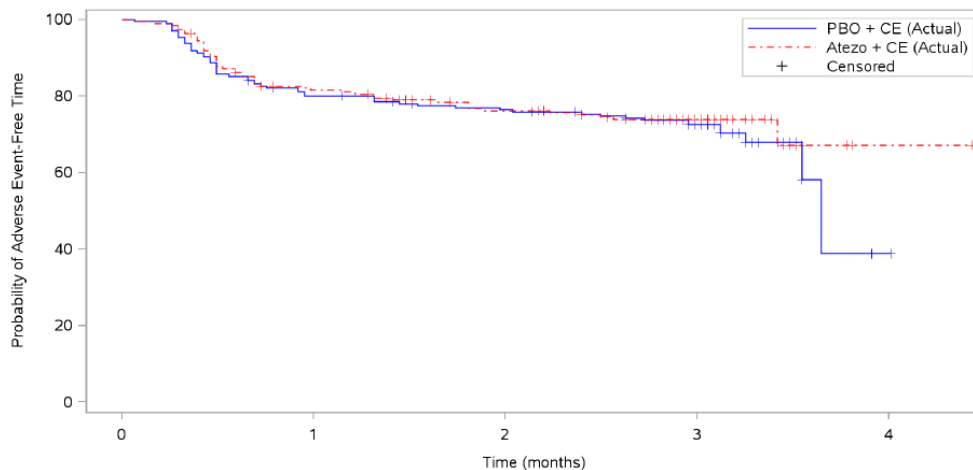


Patients at risk	196	156	145	135	122	80	51	33	24	22	20	16	12	9	7	6	4	3	1	1	1	1
PBO + CE (Actual)	196	156	145	135	122	80	51	33	24	22	20	16	12	9	7	6	4	3	1	1	1	1
Atezo + CE (Actual)	198	158	139	128	115	84	64	47	35	27	24	22	16	12	12	10	8	6	3	2	2	1
Patients censored	0	1	5	7	16	56	85	103	112	114	116	120	124	126	128	129	131	132	134	134	134	134
PBO + CE (Actual)	0	4	13	20	31	62	82	99	111	119	122	124	130	133	133	135	137	139	142	143	143	144
Atezo + CE (Actual)	0	4	13	20	31	62	82	99	111	119	122	124	130	133	133	135	137	139	142	143	143	144

Clinical cut-off: 24APR2018

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 4 der RCT IMpower133; SAF-Population; **gesamte Studiendauer**; konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set



Patients at risk	196	155	145	58	1
PBO + CE (Actual)	196	155	145	58	1
Atezo + CE (Actual)	198	155	138	62	1
Patients censored	0	2	5	86	139
PBO + CE (Actual)	0	7	14	86	146
Atezo + CE (Actual)	0	7	14	86	146

Clinical cut-off: 24APR2018

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 4 der RCT IMpower133; SAF-Population; **Induktionsphase**; konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set

**Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Grad 5**

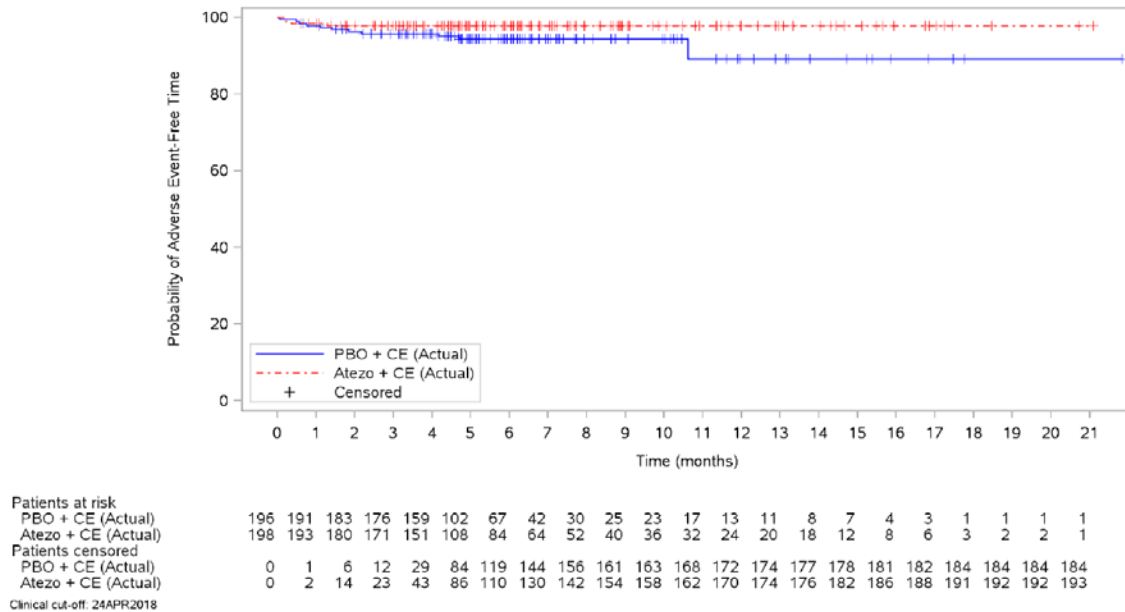


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 5 der RCT IMpower133; SAF-Population; **gesamte Studiendauer**; konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set

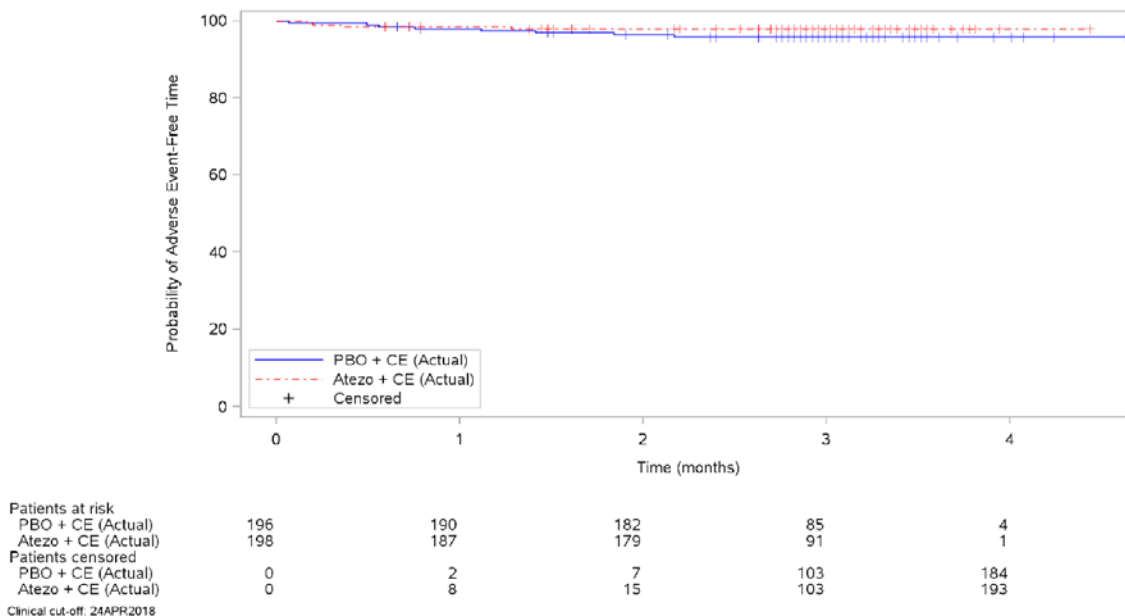
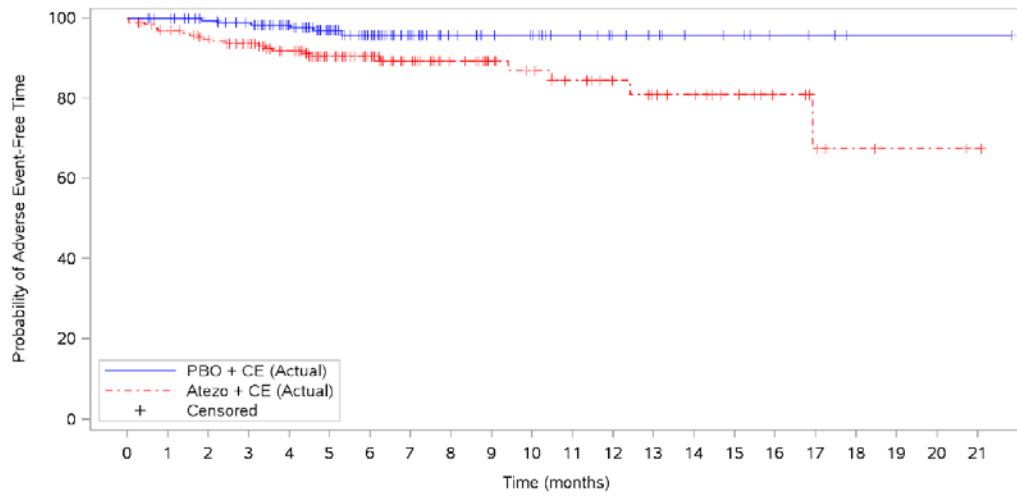


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 5 der RCT IMpower133; SAF-Population; **Induktionsphase**; konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set



**Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**

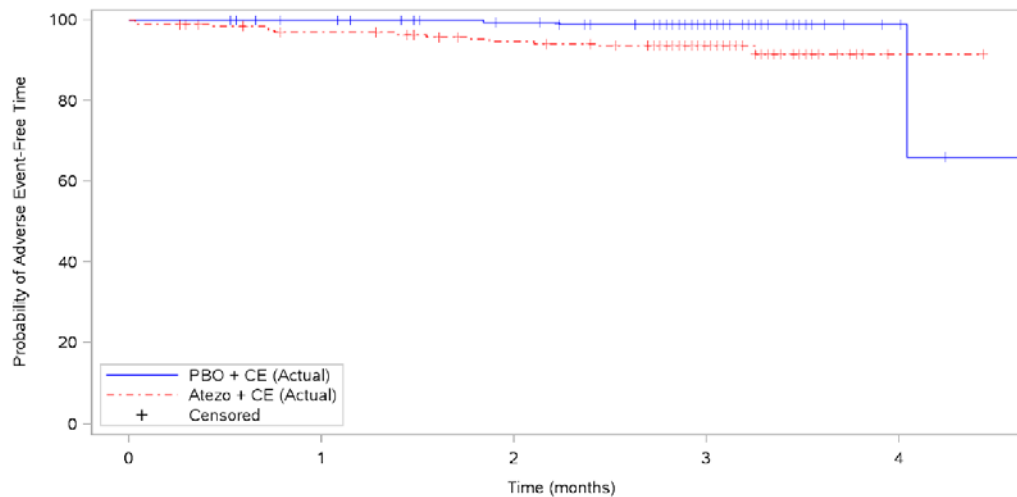


Patients at risk																							
PBO + CE (Actual)		196	192	183	175	157	100	65	41	29	24	22	17	13	11	8	7	4	3	1	1	1	1
Atezo + CE (Actual)		198	187	174	166	149	108	84	63	52	40	36	32	24	20	18	12	8	5	3	2	2	1
Patients censored																							
PBO + CE (Actual)		0	4	12	19	36	91	125	149	161	166	168	173	177	179	182	183	186	187	189	189	189	
Atezo + CE (Actual)		0	5	14	20	34	73	97	117	128	140	143	146	154	157	159	165	169	171	173	174	174	175

Clinical cut-off: 24APR2018

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE der RCT IMpower133; SAF-Population; **gesamte Studiendauer**; konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set



Patients at risk						
PBO + CE (Actual)		196	191	182	85	4
Atezo + CE (Actual)		198	183	173	88	1
Patients censored						
PBO + CE (Actual)		0	5	13	109	190
Atezo + CE (Actual)		0	9	15	98	184

Clinical cut-off: 24APR2018

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE der RCT IMpower133; SAF-Population; **Induktionsphase**; konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set



## Ergänzende Analysen

Ergänzend werden in den nachfolgenden Abschnitten Patienten mit UE Grad 3 – 4, SUE sowie UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, auf PT Ebene für die gesamte Studiendauer als auch für die Induktionsphase beschrieben. Zum Abschluss des Kapitels werden Patienten mit AESI dargestellt.

Eine entsprechende tabellarische Übersicht für alle ergänzenden Analysen findet sich in Anhang 4-G.

### *Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 3 – 4 nach PT*

Jegliche UE Grad 3 – 4 (PT Ebene) traten während der gesamten Behandlungsphase mit vergleichbarem Risiko im Atezolizumab + CE-Arm vs. Placebo + CE-Arm auf, so dass sich kein statistisch signifikanter Unterschied im zeitadjustierten Vergleich zwischen den beiden Armen feststellen lässt (HR [95%-KI] 1,07 [0,84; 1,37], p-Wert=0,5697 vgl. Tabelle 4-46). Die Zugabe von Atezolizumab zur Standardtherapie führte folglich zu keinem erhöhten Sicherheitsrisiko im Auftreten bestimmter schwerer UE.

Während der gesamten Studiendauer traten fünf PT mit einem Unterschied von  $\geq 2\%$  zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-87). Drei dieser PT – Anämie (Atezolizumab + CE-Arm: 15,7% vs. Placebo + CE-Arm: 13,3%; HR [95%-KI]: 1,21 [0,72; 2,04]; p-Wert=0,4680), Neutropenie (Atezolizumab + CE-Arm: 22,7% vs. Placebo + CE-Arm: 25,0%; HR [95%-KI]: 0,93 [0,62; 1,39]; p-Wert=0,7217) und febrile Neutropenie (Atezolizumab + CE-Arm: 3,5% vs. Placebo + CE-Arm: 6,1%; HR [95%-KI]: 0,58 [0,23; 1,47]; p-Wert=0,2463) – sind der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zuzuordnen. Bei den beiden weiteren PT handelte es sich um Ermüdung (SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) und Hyponatriämie (SOC: Stoffwechsel und Ernährungsstörungen). Ermüdung wurde bei 2,5% der Patienten im Atezolizumab + CE-Arm und bei 0,5% der Patienten im Placebo + CE-Arm dokumentiert (HR [95%-KI]: 4,60 [0,53; 39,47]; p-Wert=0,1268). Hyponatriämie trat bei 4,5% der Patienten im Atezolizumab + CE-Arm und bei 6,6% der Patienten im Placebo + CE-Arm auf (HR [95%-KI]: 0,63 [0,27; 1,49]; p-Wert=0,2906).

Während der Induktionsphase wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Auftreten jeglicher Grad 3 – 4 UE beobachtet.

Bei den drei PT, die während der Induktionsphase mit einem Unterschied von  $\geq 2\%$  zwischen den Behandlungsarmen dokumentiert wurden, handelte es sich um Neutropenie (Atezolizumab + CE-Arm: 22,2% vs. Placebo + CE-Arm: 25,0%; HR [95%-KI]: 0,92 [0,61; 1,39]; p-Wert=0,7014), febrile Neutropenie (Atezolizumab + CE-Arm: 3,5% vs. Placebo + CE-Arm: 6,1%; HR [95%-KI]: 0,58 [0,23; 1,46]; p-Wert=0,2402) und Übelkeit (Atezolizumab + CE-Arm: 0,5% vs. Placebo + CE-Arm: 2,6%; HR [95%-KI]: 0,20 [0,02; 1,71]; p-Wert=0,1023) (Tabelle 4-88).

Die oben aufgeführten UE sind bekannte Nebenwirkungen der Studienmedikation und als solche in der Fachinformation beschrieben. Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems sind

erwartete und sehr häufig auftretende Nebenwirkungen einer Carboplatin- und Etoposid-Therapie. Auch Übelkeit wird bei Carboplatin, Etoposid sowie Atezolizumab sehr häufig festgestellt. Ermüdung wird sehr häufig bei Atezolizumab und häufig bei Etoposid beobachtet. Hyponatriämie tritt als Nebenwirkung von Atezolizumab (häufig) und Carboplatin (sehr häufig) auf.

### ***Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach PT***

In der gesamten Studiendauer lassen sich für SUE, die bei  $\geq 2\%$  der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, keine statistischen Nachteile für die Atezolizumab + CE-Therapie feststellen (Tabelle 4-89).

Vergleichbar mit den schweren UE (Grad 3 – 4) (Atezolizumab + CE-Arm: 40,9% vs. Placebo + CE-Arm: 40,8%), lassen sich auch die meisten der SUE (Atezolizumab + CE-Arm: 8,6% vs. Placebo + CE-Arm: 13,8%) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zuordnen. Hiervon traten die vier PT Neutropenie (Atezolizumab + CE-Arm: 3,5% vs. Placebo + CE-Arm: 4,1%), febrile Neutropenie (Atezolizumab + CE-Arm: 2,5% vs. Placebo + CE-Arm: 4,6%), Thrombozytopenie (Atezolizumab + CE-Arm: 2,5% vs. Placebo + CE-Arm: 2,0%) und Panzytopenie (Atezolizumab + CE-Arm: 0% vs. Placebo + CE-Arm: 2,0%) bei  $\geq 2\%$  der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf. Das Risiko für das Auftreten von SUE Neutropenie (HR [95%-KI]: 0,88 [0,32; 2,42]; p-Wert=0,8021), febrile Neutropenie (HR [95%-KI]: 0,55 [0,18; 1,64]; p-Wert=0,2763) und Thrombozytopenie (HR [95%-KI]: 1,27 [0,34; 4,72]; p-Wert=0,7237) ist statistisch ausgeglichen. Durch fehlende Ereignisse im Atezolizumab + CE-Arm lässt sich für den Endpunkt Panzytopenie kein Konfidenzintervall berechnen (HR [95%-KI]: <0,01 [0; NE]), der p-Wert (0,0449) zeigt einen signifikanten Vorteil für Atezolizumab + CE.

Der PT Hyponatriämie wurde als SUE bei 0,5% der Patienten im Atezolizumab + CE-Arm und bei 2,0% der Patienten im Placebo + CE-Arm klassifiziert. Aus der TTE-Analyse ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,25 [0,03; 2,20]; p-Wert=0,1737).

Daneben wurde das SUE Pneumonie bei  $\geq 2\%$  der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm festgestellt (Atezolizumab + CE-Arm: 4,5% vs. Placebo + CE-Arm: 3,6%). Aus der TTE-Analyse ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 1,18 [0,43; 3,20]; p-Wert=0,7455).

Die Ergebnisse der Induktionsphase sind vergleichbar mit denen der gesamten Studiendauer (Tabelle 4-90); kein SUE, das bei  $\geq 2\%$  der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm dokumentiert wurde, zeigt einen statistischen Nachteil der Atezolizumab + CE-Therapie.

Insgesamt zählten Neutropenie (Atezolizumab + CE-Arm: 3,0% vs. Placebo + CE-Arm: 4,1%; HR [95%-KI]: 0,73 [0,25; 2,12]; p-Wert=0,5656), febrile Neutropenie (Atezolizumab + CE-Arm: 2,5% vs. Placebo + CE-Arm: 4,6%; HR [95%-KI]: 0,54 [0,18; 1,60]; p-Wert=0,2576), Thrombozytopenie (Atezolizumab + CE-Arm: 2,5% vs. Placebo + CE-Arm: 2,0%; HR [95%-KI]: 1,26 [0,34; 4,69]; p-Wert=0,7323) und

Panzytopenie (Atezolizumab + CE-Arm: 0% vs. Placebo + CE-Arm: 2,0%; HR [95%-KI]: <0,1 [0; NE]; p-Wert=0,0644) zu den häufigsten SUE in beiden Behandlungsarmen.

Daneben wurde jeweils eine schwerwiegende Pneumonie mit vergleichbarem Risiko (HR [95%-KI]: 2,72 [0,72; 10,24]; p-Wert=0,1240) im Atezolizumab + CE-Arm (4,0%) und Placebo + CE-Arm (1,5%) beobachtet.

### ***Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach PT***

Bei Analyse der PT, die während der gesamten Studiendauer als UE zum Behandlungsabbruch mindestens einer Studienmedikation geführt haben, findet sich eine Häufung bei den Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRR = Infusion-related reaction) im Atezolizumab + CE-Arm (n=5). Typischerweise und begründet durch den pathophysiologischen Wirkmechanismus, werden IRR in den allermeisten Fällen nach der 1. Infusion beobachtet, die Inzidenz sinkt mit jeder weiteren Infusion drastisch. Alle IRR, die zum Therapieabbruch führten, traten in der Induktionsphase auf (Tabelle 4-91 und Tabelle 4-92). IRR sind im Rahmen der Anwendung monoklonaler Antikörper bekannte und erwartete UE, die meist innerhalb von 24 Stunden nach der Antikörper-Infusion auftreten. Bei IRR handelt es sich um einen Symptomkomplex, der unterschiedliche Ausprägungen besitzt, wie bspw. Hypotonie oder Schwindel bis hin zur anaphylaktischen Reaktion. In Hinblick auf das zeitliche Auftreten und die medizinische Ausprägung lässt sich ein weiteres UE, das zum Therapieabbruch von Atezolizumab geführt hat (PT: Anaphylaktische Reaktion), dem Symptomkomplex IRR zuordnen. Wie im CSR beschrieben, trat die anaphylaktische Reaktion direkt nach Beginn der Atezolizumab-Infusion auf. Die anaphylaktische Reaktion war gut medikamentös therapierbar und klang am selben Tag ab. Im Placebo + CE-Arm trat keine IRR auf, die zum Therapieabbruch führte. Da mit Placebo kein aktiver Wirkstoff appliziert wird, ist diese Diskrepanz im Auftreten von IRR zwischen beiden Therapiearmen ein erwartetes Ergebnis.

Es ist auffallend, dass IRR Hauptursache für das statistisch signifikant unterschiedliche Auftreten des Endpunkts Therapieabbrüche aufgrund von UE darstellen (Tabelle 4-91). IRR oder UE, die zum Symptomkomplex IRR zuzuordnen sind, führten bei 6 von 22 Patienten im Atezolizumab + CE-Arm vs. 0 von 6 Patienten im Placebo + CE-Arm zu einem Therapieabbruch. Es zeigte sich zudem, dass die Therapieabbrüche vorrangig in einer frühen Phase des Studienverlaufs auftreten. Neben ihrem vermehrten Auftreten beeinflussen sie somit sowohl die Inzidenz als auch das HR zuungunsten der Atezolizumab + CE-Therapie. Da IRR gut behandelbar sind, erwartete UE einer Antikörpertherapie darstellen, und alle in der Studie IMpower133 aufgetretenen IRR den Schweregraden 1 – 3 zuzuordnen, reversibel sowie ohne Folgeschäden waren, stellen sie kein bedenkliches Sicherheitsrisiko der Atezolizumab + CE-Therapie dar.

Neben den IRR traten alle weiteren PT, die zum Behandlungsabbruch führten, in jedem Behandlungsarm vereinzelt auf.

Eine Häufung ließ sich jedoch bei verschiedenen SOC finden. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts führten in der Studie IMpower133 bei den meisten Patienten zum

Behandlungsabbruch. Im Atezolizumab + CE-Arm wurden dieser SOC fünf UE (Analogie, Erbrechen, Gastritis, Ileus, aufgeblähter Bauch) und im Placebo + CE-Arm vier UE (Abdominalschmerz, Diarrhoe, Übelkeit, Pankreatitis) zugeordnet. Vier UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Atezolizumab + CE-Arm: Harnwegsinfektion, Infektionen der unteren Atemwege, Pneumonie vs. Placebo + CE-Arm: Pneumonie) und drei UE der SOC Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (Atezolizumab + CE-Arm: Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie) waren Ursache für den Behandlungsabbruch einer Studienmedikation.

### ***Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (AESI)***

AESI wurden im Studienprotokoll basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation, auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen definiert. Eine präzise Definition der AESI gewährleistet deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmens. Das Konzept der AESI trägt dazu bei, das Sicherheitsprofil einer Wirkstoffklasse oder eines Moleküls umfassend zu definieren und zu überwachen.

Werden in klinischen Studien unterschiedliche Wirkstoffklassen verglichen, z. B. Immuntherapie gegen Chemotherapie, haben direkte Vergleiche von AESI mit gängigen Effektmaßen (z. B. HR) nur wenig Aussagekraft, da AESI erwartungsgemäß häufiger in der zu prüfenden Wirkstoffklasse vorkommen. Die AESI stellen somit eine Auswahl bestimmter UE dar und sind lediglich eine geringe Teilmenge der gesamten zu vergleichenden UE.

Wie aus Tabelle 4-93 ersichtlich, traten bezogen auf die gesamte Studiendauer für Atezolizumab definierte AESI jeglichen Grades bei insgesamt 79 Patienten (39,9%) im Atezolizumab + CE-Arm vs. 48 Patienten (24,5%) im Placebo + CE-Arm auf. Die AESI waren mehrheitlich von mildem bis mäßigem Schweregrad (Grad 1 – 2). Kein AESI war vom Schweregrad 5. Bei 8,1% der Patienten unter Atezolizumab + CE-Therapie vs. 2,6% der Patienten unter Placebo + CE-Therapie waren AESI vom Schweregrad 3 – 4. AESI, die als schwerwiegend kategorisiert wurden, traten bei 6,6% der Patienten im Atezolizumab + CE-Arm vs. 3,6% der Patienten im Placebo + CE-Arm auf. Zu einem Behandlungsabbruch aufgrund eines AESI kam es bei 4,0% der Patienten im Atezolizumab + CE-Arm vs. 1,0% der Patienten im Placebo + CE-Arm.

Wie aus Tabelle 4-94 ersichtlich, traten in der Induktionsphase für Atezolizumab definierte AESI bei insgesamt 55 Patienten (27,8%) im Atezolizumab + CE-Arm vs. 34 Patienten (17,3%) im Placebo + CE-Arm auf.

Eine Auflistung aller AESI nach Medical Concept Category (MCC), die bei Patienten in der Studie IMpower133 aufgetreten sind, sind in Tabelle 4-95 für die gesamte Studiendauer und in Tabelle 4-96 für die Induktionsphase zu finden.

Eine Behandlung der für Atezolizumab definierten AESI mit systemischen Kortikosteroiden wurde für 10,6% der Patienten im Atezolizumab + CE-Arm und für 4,6% Patienten im Placebo + CE-Arm dokumentiert.

Das häufigere Auftreten von für Atezolizumab definierte AESI im Atezolizumab + CE-Arm verglichen mit dem Placebo + CE-Arm ist wie oben beschrieben überwiegend durch den Wirkmechanismus von Atezolizumab bedingt und stimmt mit dem für die Substanz bekannten Sicherheitsprofil überein. Das absolute Niveau des Vorkommens an AESI ist jedoch im Verhältnis zur Gesamtrate der UE gering:

Bezogen auf die gesamte Studiendauer erlitten im Atezolizumab + CE-Arm insgesamt 68,7% der Patienten (n=136) mindestens ein UE vom Grad 3 – 4, wohingegen jedoch nur 8,1% der Patienten (n=16) von mindestens einem für Atezolizumab definiertem AESI vom Grad 3 – 4 betroffen waren. Im Placebo + CE-Arm wiesen 69,4% der Patienten (n=136) mindestens ein UE vom Grad 3 – 4 auf, davon waren jedoch nur 2,6% der Patienten (n=5) von mindestens einem AESI vom Grad 3 – 4 betroffen. Im Atezolizumab + CE-Arm wiesen 2% der Patienten (n=4); im Placebo + CE-Arm 5,6% der Patienten (n=11) ein UE vom Grad 5 auf. Dagegen wurde weder im Atezolizumab + CE-Arm noch im Placebo + CE-Arm ein für Atezolizumab definiertes AESI vom Grad 5 dokumentiert.

Aufgrund der oben genannten Argumentation sieht Roche die vergleichende Analyse der AESI nicht als bewertungsrelevant an. Für die vorliegende frühe Nutzenbewertung sollen aus den beschriebenen Gründen nur die vergleichenden Analysen der UE der Hauptkategorien (siehe Tabelle 4-46) herangezogen werden.

#### ***Abgleich mit Abschnitt 4.8 der Atezolizumab Fachinformation „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“***

Folgende für Atezolizumab definierte AESI, welche in der Fachinformation in Abschnitt 4.8 dargestellt werden, traten in der Studie IMpower133 unter Atezolizumab nicht auf: immunvermittelte Meningoenzephalitis, immunvermittelte Myasthenia gravis, immunvermittelte Myokarditis, immunvermittelte Myositis und immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz.

#### ***Zusammenfassung der Verträglichkeit***

Trotz Hinzunahme eines aktiven Wirkstoffs, Atezolizumab, zur Standardtherapie mit CE zeigten sich für sechs der sieben Hauptanalysen der Verträglichkeit (UE, UE Grad 3 – 4, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5 und SUE) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Lediglich im Endpunkt „Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE“ wurde ein höheres zeitadjustiertes Risiko gegenüber der Vergleichstherapie (Placebo + CE) festgestellt. Bei genauer Analyse der UE, die zu dem Therapieabbruch von mindestens einer Studienmedikation führten, zeigt sich, dass der Unterschied hauptsächlich durch IRR verursacht wird. Da IRR gut behandelbar sind, erwartete UE einer Antikörpertherapie darstellen und alle in der Studie IMpower133 aufgetretenen IRR den Schweregraden 1 – 3 zuzuordnen, reversibel sowie ohne Folgeschäden waren, stellen sie kein bedenkliches Sicherheitsrisiko der Atezolizumab + CE-Therapie dar. Alle weiteren UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, traten vereinzelt auf und führten

nicht zu einem Ungleichgewicht zuungunsten von Atezolizumab in den Endpunkten schwerwiegende oder schwere UE. Durch diese qualitative Analyse der PT, die zum Therapieabbruch geführt haben, zeigt sich kein Nachteil für den Patienten im Atezolizumab + CE-Arm.

Ein Patientennachteil würde sich insbesondere aus einem höheren Risiko für den Abbruch der gesamten Studienmedikation ergeben. In der Studie IMpower133 zeigte sich jedoch, dass in beiden Armen in fast allen Fällen die zusätzlich zur Standardtherapie verabreichte Medikation Atezolizumab bzw. Placebo abgesetzt wurde. Somit konnte eine onkologische Therapie mit mindestens einer der Studienmedikationen fortgeführt werden. Ein Therapieabbruch der gesamten Studienmedikation wurde bei einer zwischen den Armen vergleichbaren und lediglich geringen Anzahl von Patienten erforderlich.

Aus diesen Gründen stellt der Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund von UE zwar formal einen statistisch signifikanten Nachteil für die Atezolizumab + CE-Therapie dar, dieser führt allerdings zu keinem medizinisch bedeutsamen oder patientenrelevanten Nachteil.

Zusammenfassend wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert, die das positive Nutzen-Risiko Verhältnis der Atezolizumab + CE-Therapie negativ beeinflussen.

*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.*

Auf eine Berechnung und Darstellung gepoolter Ergebnisse zwischen der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte wurde verzichtet. Zur Begründung sei auf den Abschnitt 4.2.5.3 verwiesen.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen globale Studienpopulation– 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.

*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 durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Subgruppenanalysen wurden für sämtliche Hauptanalysen, die für die Bewertung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.3.1.3 herangezogen werden, dargestellt. Die Subgruppenanalysen beziehen sich auf die FAS-Population, bzw. SAF-Population für die Verträglichkeitsendpunkte und die gesamte Studiendauer der IMpower133.

In Anhang 4-G befinden sich zwei Tabellen mit der Übersicht der Interaktionstests über alle Endpunkte hinweg (Tabelle 4-97 und Tabelle 4-98), sowie die Ergebnisse zu allen Subgruppen mit signifikanten Interaktions-p-Werten, die in diesem Kapitel nicht dargestellt wurden (Tabelle 4-83 bis Tabelle 4-86). In diesem Abschnitt wurden die Ergebnisse der Endpunkte mit überzufällig häufig signifikanten Subgruppeninteraktionen dargestellt. Der folgende Algorithmus fand Anwendung, um Subgruppen zu detektieren, die in jedem Fall auf medizinische Relevanz hin überprüft werden müssen. Dazu wurden zwei Kriterien näher untersucht:

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

Tabelle 4-48: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartender Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau in der RCT IMpower133, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

	Anzahl Interaktionen					Gesamt (W+V+M+GL)*	Durchführbare Subgruppenanalysen	Durchgeführte Subgruppenanalysen**	Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05$ ***
	Mortalität (W)	Verträglichkeit (V)	Morbidität (M)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (GL)					
Alter	1	0	0	0	1	36	35	1,75	
Geschlecht	0	0	2	1	3	36	35	1,75	
Geographische Region	0	0	1	0	1	36	34	1,7	
Krankheitsschwere	0	0	0	0	0	36	34	1,7	
Ethnische Zugehörigkeit	0	-	0	0	0	29	2	0,1	
Raucherstatus	0	-	0	0	0	29	0	0	
Hirnmetastasen	0	-	0	0	0	29	24	1,2	
<p><b>Fett</b> und farblich unterlegt: Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen</p> <p>* Summe aus signifikanten Interaktionen bei Subgruppenanalysen</p> <p>** Auf Berücksichtigung von nicht interpretierbaren Subgruppenanalysen wurde verzichtet. Subgruppen waren nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder in mindestens einer der Subgruppenkategorien weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige KI nicht ermittelbar waren. Diese Analysen hätten einzig eine Beschreibung der Häufigkeiten der Ereignisse in den Subgruppenkategorien eines Behandlungsarms als Information.</p> <p>*** Anzahl zu erwartender falsch positiver Testergebnisse bei <math>\alpha=0,05</math> in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests, berücksichtigt wurden die Signifikanztest der durchführbaren Subgruppenanalysen</p> <p>GL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; M: Morbidität; V: Verträglichkeit W: Mortalität</p>									

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

Für das Kriterium wurde geprüft, bei welchen Subgruppen sich unter Berücksichtigung der Endpunkte zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und patientenberichteten Ergebnissen eine überzufällige Häufung zeigt. Tabelle 4-48 stellt eine Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und der zu erwartenden Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau



über alle Endpunkte dar. Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen wurde lediglich die Subgruppe „Geschlecht“ als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert. Für diese Subgruppe erfolgte in einem weiteren Schritt eine genauere Betrachtung hinsichtlich der Art der Endpunkte mit signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-49).

Tabelle 4-49: Übersicht der Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen in der RCT IMpower133, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

	Endpunkte mit signifikanten Interaktionstest-p-Werten			
Subgruppe	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
Geschlecht	-	DOR Schmerzen (Brust)	Emotionale Funktion	-
DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; RCT :Randomisierte kontrollierte Studie				

### Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation

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

Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen zeigte sich für die Subgruppe „Geschlecht“ ein methodisch getriebenes Signal für eine mögliche Effektmodifikation. Grundsätzlich wird abgewogen, ob sich der Effekt in der Subgruppe bei gleicher Effektrichtung in geringerer oder größerer Ausprägung als in der gesamten Zulassungspopulation zeigt, oder ob sich entgegengesetzt gerichtete Effekte in der gesamten Zulassungspopulation und einer bestimmten Subgruppe oder in unterschiedlichen Subgruppen zeigen. Um aus medizinischer Sicht auf eine echte Effektmodifikation schließen zu können, sollte ein einheitliches Muster im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert werden.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Subgruppe Geschlecht mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der RCT IMpower133

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CE		Placebo + CE		Behandlungseffekt	Interaktion
Pop	Endpunkt/Skala	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>IMpower133</b> – konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 (Hauptanalyse)							
<b>FAS</b>	<b>Morbidität</b>						
	<i>DOR – Prüfarzt-basiert, unbestätigt</i>						
	Männlich	84/96 (87,5)	3,5 [2,9; 4,1]	93/99 (93,9)	3,2 [2,9; 4,2]	0,92 [0,68; 1,25], 0,6106	0,0071
	Weiblich	45/53 (84,9)	4,5 [4,1; 6,9]	55/56 (98,2)	3,0 [2,8; 3,6]	0,44 [0,29; 0,67], <0,0001	

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CE		Placebo + CE		Behandlungseffekt	Interaktion
Pop	Endpunkt/Skala	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<i>EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Brust)</i>							
	Männlich	47/129 (36,4)	9,0 [5,4; -]	38/132 (28,8)	- [7,7; -]	1,30 [0,85; 2,00], 0,2244	0,0379
	Weiblich	19/72 (26,4)	- [5,5; -]	27/70 (38,6)	5,6 [3,5; -]	0,60 [0,33; 1,08], 0,0839	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<i>EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion</i>							
	Männlich	41/129 (31,8)	- [7,0; -]	55/132 (41,7)	8,6 [3,0; -]	0,67 [0,44; 1,01], 0,0526	0,0412
	Weiblich	25/72 (34,7)	- [3,0; -]	19/70 (27,1)	- [7,9; -]	1,43 [0,78; 2,60], 0,2438	
a: Unstratifizierte Analyse b: Log-Rank-Test c: Likelihood-Ratio-Test CE: Carboplatin und Etoposid; DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten; Pop: Population							

Für die Subgruppe „Geschlecht“ gab es drei Endpunkte mit einem Hinweis auf eine Interaktion, zwei in der Dimension Morbidität (DOR – Prüfarzt-basiert und EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Brust)) und eine in der Dimension gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion), siehe Tabelle 4-50.

Beim Endpunkt DOR – Prüfarzt-basiert gab es nur bei den weiblichen Patientinnen einen signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CE (HR [95%-KI]: 0,44 [0,29; 0,67], p-Wert<0,0001). Beim Endpunkt Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13 und der emotionalen Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 gab es weder bei männlichen Patienten noch bei weiblichen Patientinnen einen signifikanten Unterschied.

In allen untersuchten Tests auf Heterogenität gab es keinen Fall einer qualitativen Interaktion (signifikante Effektschätzer in einzelnen Subgruppen, die in unterschiedliche Richtung zeigen). Insgesamt ergeben die Ergebnisse der Subgruppenanalysen somit ein homogenes Bild und es liegen keine relevanten Effektmodifikationen vor.

Auf eine Berechnung und Darstellung gepoolter Ergebnisse zwischen der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte wurde verzichtet. Zur Begründung sei auf den Abschnitt 4.2.5.3 verwiesen.

### 4.3.1.3.3 Endpunkte China-Erweiterungskohorte – RCT

#### 4.3.1.3.3.1 Mortalität – RCT

##### 4.3.1.3.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
IMpower133	<p>Die Operationalisierung des Gesamtüberlebens der China-Erweiterungskohorte erfolgte analog der Operationalisierung der globalen Studienkohorte (siehe Tabelle 4-19)</p> <p><b>Weitere Analyse zur globalen Studie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019 der China-FAS</li> </ul> <p><b>Analyse</b></p> <p>Für die China-Erweiterungskohorte wurde nur Geschlecht als Stratifikationsvariable verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Die Ergebnisse der China-Erweiterungskohorte sind nicht mit denen der globalen Studienpopulation vergleichbar.</p>
China-FAS: Chinesische Erweiterungskohorte, Full Analysis Set; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt der China-Erweiterungskohorte erfolgte analog der globalen Studienkohorte.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid			Placebo mit Carboplatin und Etoposid			Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> – explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019								
China -FAS	OS	57	31 (54,4)	11,4 [8,8; 19,4]	53	30 (56,6)	11,9 [10,0; 16,1]	1,04 [0,63; 1,73] 0,8646
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht								
b: Log-Rank-Test								
China-FAS: China-Erweiterungskohorte Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten; OS: Gesamtüberleben; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie								

Zum Zeitpunkt der explorativen Datenanalyse vom 24. Januar 2019 waren insgesamt 61 Todesfälle in der China-Erweiterungskohorte aufgetreten (31 [54,4%] unter Atezolizumab + CE und 30 [56,6%] unter Placebo + CE). Die Ergebnisse für das

Gesamtüberleben (HR [95%-KI]: 1,04 [0,63; 1,73], p-Wert=0,8646) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abbildung 21 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben in der China-Erweiterungskohorte.

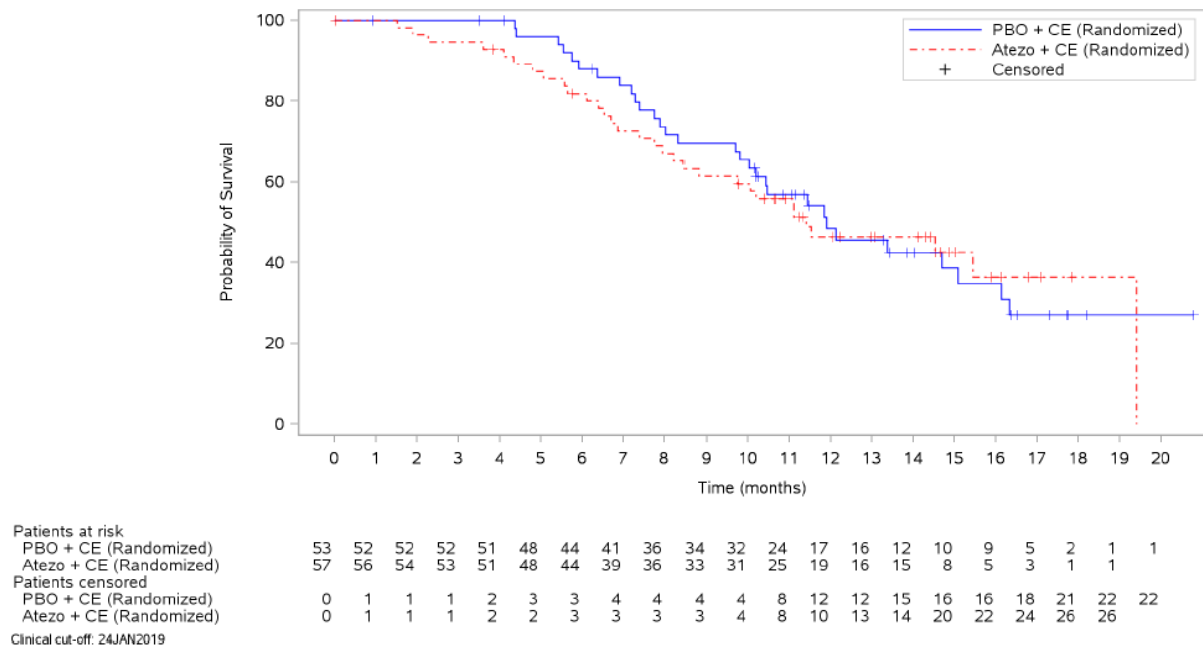


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben in der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

Auf eine Berechnung und Darstellung gepoolter Ergebnisse zwischen der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte wurde verzichtet. Zur Begründung sei auf den Abschnitt 4.2.5.3 verwiesen.

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

### 4.3.1.3.3.2 Morbidität – RCT

#### 4.3.1.3.3.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT

Tabelle 4-53: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
IMpower133	<p>Die Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens der China-Erweiterungskohorte erfolgte analog der Operationalisierung der globalen Studienkohorte (siehe Tabelle 4-22)</p> <p><b>Weitere Analyse zur globalen Studie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018 der China-FAS</li> </ul> <p><b>Analyse</b></p> <p>Für die China-Erweiterungskohorte wurde nur Geschlecht als Stratifikationsvariable verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Die Ergebnisse der China-Erweiterungskohorte sind nicht mit denen der globalen Studienpopulation vergleichbar.</p>
China-FAS: China-Erweiterungskohorte Full Analysis Set	

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt der China-Erweiterungskohorte erfolgte analog der globalen Studienkohorte.

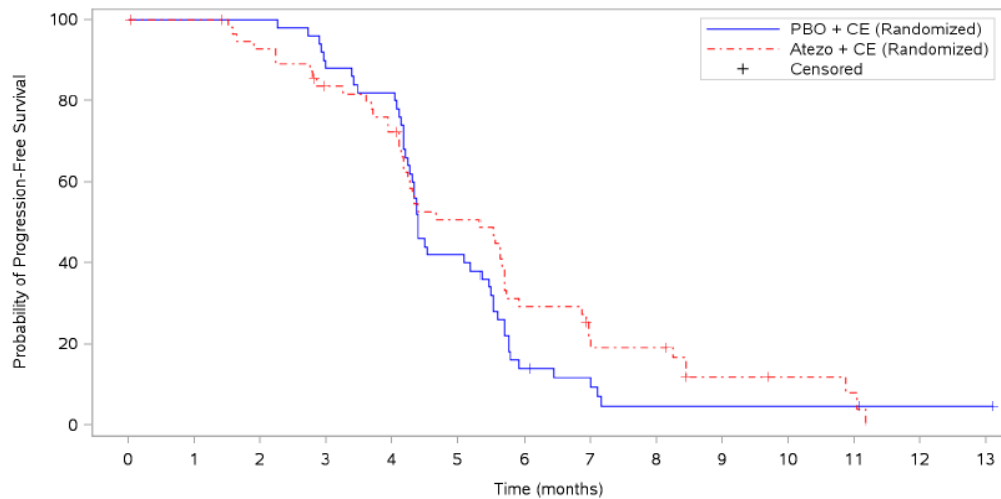
Tabelle 4-54: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben, Prüfarzt-basiert, aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid			Placebo mit Carboplatin und Etoposid			Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> – explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018								
China-FAS	PFS	57	48 (84,2)	5,3 [4,2; 5,7]	53	47 (88,7)	4,4 [4,3; 5,4]	0,79 [0,52; 1,20] 0,2700
<p>a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht</p> <p>b: Log-Rank-Test</p> <p>China-FAS: China-Erweiterungskohorte Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; PFS: Progressionsfreies Überleben; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>								

Zum Zeitpunkt der explorativen Datenanalyse vom 29. Oktober 2018 wurden in der China-Erweiterungskohorte insgesamt 95 PFS Ereignisse in den beiden Behandlungsarmen beobachtet (48 [84,2%] unter Atezolizumab + CE und 47 [88,7%] unter Placebo + CE). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,79 [0,52; 1,20], p-Wert=0,2700).

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5,3 Monate im Atezolizumab + CE-Arm und 4,4 Monate im Placebo + CE-Arm.

Abbildung 22 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das progressionsfreie Überleben.



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PBO + CE (Randomized)	53	52	50	44	41	21	7	4	2	2	2	2	1	1
Atezo + CE (Randomized)	57	56	51	44	38	26	15	9	9	4	3	2		
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	1	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	5	5
Atezo + CE (Randomized)	0	1	2	4	4	5	5	6	6	8	9	9		

Clinical cut-off: 29OCT2018

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für das progressionsfreie Überleben in der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

Auf eine Berechnung und Darstellung gepoolter Ergebnisse zwischen der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte wurde verzichtet. Zur Begründung sei auf den Abschnitt 4.2.5.3 verwiesen.

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

**4.3.1.3.3.2.2 Tumoransprechen – RCT**

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
IMpower133	<p>Die Operationalisierung des Tumoransprechens der China-Erweiterungskohorte erfolgte analog der Operationalisierung der globalen Studienkohorte (siehe Tabelle 4-25).</p> <p><b>Weitere Analyse zur globalen Studie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018 der China-FAS</li> </ul> <p><b>Analyse</b></p> <p>Für die China-Erweiterungskohorte wurde nur Geschlecht als Stratifikationsvariable verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Die Ergebnisse der China-Erweiterungskohorte sind nicht mit denen der globalen Studienpopulation vergleichbar.</p>
China-FAS: Chinesische Erweiterungskohorte, Full Analysis Set; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt der China-Erweiterungskohorte erfolgte analog der globalen Studienkohorte.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Tumoransprechen, Prüfarzt-basiert (unbestätigt), aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid N=57	Placebo mit Carboplatin und Etoposid N=53
Pop	Endpunkt/Skala		
<b>IMpower133</b> – explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018			
China-FAS*	<p><b>ORR</b></p> <p>Patienten mit ORR (CR/PR, n<sup>a</sup> [%])</p> <p>RR [95%-KI]<sup>b</sup>, p-Wert<sup>c</sup></p> <p>OR [95%-KI]<sup>b</sup></p> <p>ARD [95%-KI]<sup>b</sup></p>	<p>48 (84,2%)</p> <p>1,04 [0,87; 1,23], 0,6708</p> <p>1,24 [0,46; 3,30]</p> <p>0,03 [-0,11; 0,17]</p>	<p>43 (81,1%)</p>
China-FAS**	<p><b>DOR</b></p> <p>Anzahl der Patienten in der Analyse</p> <p>Patienten mit Ereignis, n (%)</p> <p>Kaplan-Meier-Schätzer der medianen DOR (Monate) [95%-KI]<sup>d</sup></p> <p><i>Stratifizierte Analyse<sup>e</sup></i></p> <p>HR</p> <p>[95%-KI]</p> <p>p-Wert<sup>f</sup></p>	<p>48</p> <p>40 (83,3%)</p> <p>4,2 [2,8; 4,3]</p>	<p>43</p> <p>38 (88,4%)</p> <p>3,2 [2,9; 4,1]</p> <p>0,81</p> <p>[0,51; 1,28]</p> <p>0,3650</p>

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid N=57	Placebo mit Carboplatin und Etoposid N=53
Pop	Endpunkt/Skala		
a: Anzahl Patienten mit Ansprechen b: Log-binomiales Regressionsmodell (RR), logistisches Regressionsmodell (OR), binomiales Regressionsmodell (ARD), stratifiziert nach Geschlecht c: Wald-Test d: Nach Brookmeyer-Crowley e: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht f: Log-Rank-Test * China-Erweiterungskohorte Full Analysis Set mit messbarer Erkrankung zu Baseline ** China-Erweiterungskohorte Full Analysis Set mit messbarer Erkrankung zu Baseline und CR/PR ARD: Absolute Risikodifferenz; China-FAS: China-Erweiterungskohorte Full Analysis Set; CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; Pop: Population; PR: Partielles Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko			

### **Objektive Ansprechrate**

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einem objektiven Ansprechen (vollständiges oder partielles Tumoransprechen) konnte zur explorativen Datenanalyse vom 29. Oktober 2018 bei der FAS-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Atezolizumab + CE-Arm (48 Patienten [84,2%]) und dem Placebo + CE-Arm (43 Patienten [81,1%]) festgestellt werden. Das RR [95%-KI] beträgt 1,04 [0,87; 1,23] mit p-Wert=0,6708.

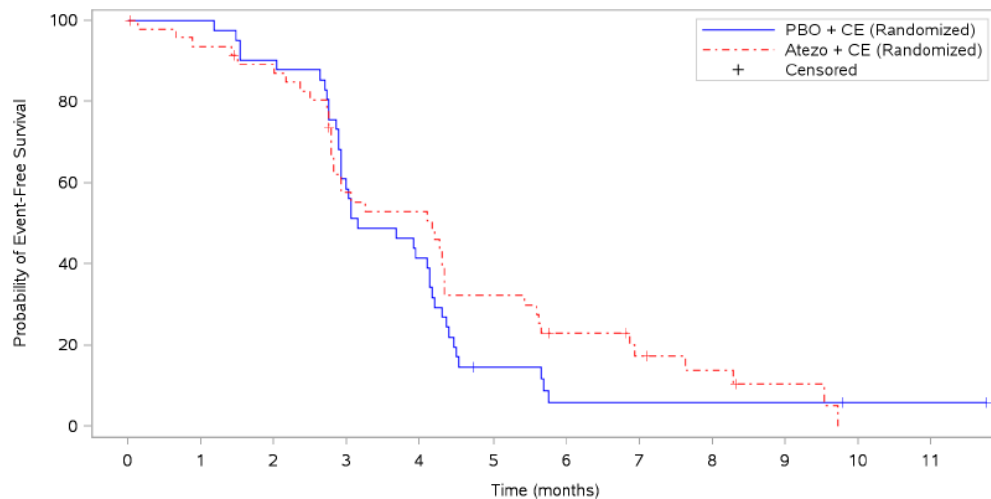
### **Dauer des objektiven Ansprechens**

Bis zum Zeitpunkt der explorativen Datenanalyse vom 29. Oktober 2018 zeigten 48 Patienten im Atezolizumab-Arm ein objektives Tumoransprechen. Bei diesen 48 Patienten trat bei 40 Patienten (83,3%) ein Ereignis auf. Im Placebo + CE-Arm trat bei den insgesamt 43 Patienten mit objektivem Tumoransprechen bei 38 Patienten (88,4%) ein Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war in der Analyse (HR [95%-KI]: 0,81 [0,51; 1,28], p-Wert=0,3650) nicht statistisch signifikant.

Die DOR lag im Atezolizumab + CE-Arm im Median bei 4,2 Monaten und damit um 1 Monate länger als im Placebo + CE-Arm mit einem Median von 3,2 Monaten.

Abbildung 23 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des objektiven Ansprechens (unbestätigt).





Patients at risk												
PBO + CE (Randomized)	43	41	37	24	17	5	2	2	2	2	1	1
Atezo + CE (Randomized)	48	44	40	25	23	14	9	6	4	2		
Patients censored												
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	2	2	3	3	3	3	3	4	4
Atezo + CE (Randomized)	0	1	3	4	4	4	5	6	7	8		

Clinical cut-off: 29OCT2018

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des objektiven Ansprechens, Prüfarzt-basiert (unbestätigt) in der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population mit CR/PR, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; CR: komplettes Ansprechen; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo; PR partielles Ansprechen

Auf eine Berechnung und Darstellung gepoolter Ergebnisse zwischen der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte wurde verzichtet. Zur Begründung sei auf den Abschnitt 4.2.5.3 verwiesen.

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

**4.3.1.3.3.2.3 Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – RCT**

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
IMpower133	<p>Die Operationalisierung der Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 der China-Erweiterungskohorte erfolgte analog der Operationalisierung der globalen Studienkohorte (siehe Tabelle 4-28).</p> <p><b>Weitere Analyse zur globalen Studie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018 der China-FAS</li> </ul> <p><b>Analyse</b></p> <p>Für die China-Erweiterungskohorte wurde nur Geschlecht als Stratifikationsvariable verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Die Ergebnisse der China-Erweiterungskohorte sind nicht mit denen der globalen Studienpopulation vergleichbar.</p>
<p>China-FAS: China-Erweiterungskohorte, Full Analysis Set; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</p>	

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt der China-Erweiterungskohorte erfolgte analog der globalen Studienkohorte. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf bis einschließlich Woche 33 durchgehend über 70% (Tabelle 4-99). Danach waren nur noch insgesamt elf Patienten in der Studie.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CE	Placebo + CE	Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala <sup>a</sup>	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>IMpower133</b> – explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018				
China-FAS	Fatigue	34/57 (59,6)	33/53 (62,3)	1,24 [0,75; 2,03]; 0,4015
	Übelkeit und Erbrechen	22/57 (38,6)	17/53 (32,1)	1,25 [0,66; 2,39]; 0,4919
	Schmerz	29/57 (50,9)	31/53 (58,5)	0,96 [0,57; 1,60]; 0,8677
	Dyspnoe	18/57 (31,6)	16/53 (30,2)	1,29 [0,65; 2,57]; 0,4634
	Appetitlosigkeit	22/57 (38,6)	24/53 (45,3)	0,92 [0,51; 1,67]; 0,7944
	Schlaflosigkeit	18/57 (31,6)	19/53 (35,8)	0,79 [0,41; 1,52]; 0,4729
	Verstopfung	19/57 (33,3)	19/53 (35,8)	0,97 [0,51; 1,85]; 0,9362

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CE	Placebo + CE	Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala <sup>a</sup>	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
	Diarrhoe	10/57 (17,5)	8/53 (15,1)	1,55 [0,61; 3,95]; 0,3534
<p>a: Das Item Finanzielle Schwierigkeiten wurde nicht berichtet, da es sich nicht um ein klinisches Symptom handelt.</p> <p>b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht</p> <p>c: Log-Rank-Test</p> <p>CE: Carboplatin und Etoposid; China-FAS: China-Erweiterungskohorte, Full Analysis Set; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Responder; N: Anzahl Patienten; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigte bei keiner Symptomskala einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Plots sind in Anhang 4-G hinterlegt.

Auf eine Berechnung und Darstellung gepoolter Ergebnisse zwischen der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte wurde verzichtet. Zur Begründung sei auf den Abschnitt 4.2.5.3 verwiesen.

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

**4.3.1.3.3.2.4 Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 – RCT**

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13

Studie	Operationalisierung
IMpower133	<p>Die Operationalisierung der Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 der China-Erweiterungskohorte erfolgte analog der Operationalisierung der globalen Studienkohorte (siehe Tabelle 4-32).</p> <p><b>Weitere Analyse zur globalen Studie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018 der China-FAS</li> </ul> <p><b>Analyse</b></p> <p>Für die China-Erweiterungskohorte wurde nur Geschlecht als Stratifikationsvariable verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2. Die Ergebnisse der China-Erweiterungskohorte sind nicht mit denen der globalen Studienpopulation vergleichbar.</p>
<p>China-FAS: China-Erweiterungskohorte, Full Analysis Set; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13</p>	

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt der China-Erweiterungskohorte erfolgte analog der globalen Studienkohorte. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf bis einschließlich Woche 33 durchgehend über 70% (Tabelle 4-100). Danach waren nur noch insgesamt elf Patienten in der Studie.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CE	Placebo + CE	Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> – explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018				
China-FAS	Dyspnoe	33/57 (57,9)	30/53 (56,6)	1,34 [0,81; 2,22]; 0,2592
	Husten	19/57 (33,3)	24/53 (45,3)	0,88 [0,48; 1,62]; 0,6822
	Bluthusten	3/57 (5,3)	8/53 (15,1)	0,42 [0,11; 1,60]; 0,1915
	Schmerzen (Brust)	18/57 (31,6)	25/53 (47,2)	0,64 [0,35; 1,19]; 0,1570
	Schmerzen (Arm/Schulter)	19/57 (33,3)	20/53 (37,7)	0,96 [0,50; 1,83]; 0,8976
	Schmerzen (andere)	27/57 (47,4)	26/53 (49,1)	1,38 [0,79; 2,39]; 0,2539
	Mundschmerzen	10/57 (17,5)	13/53 (24,5)	0,85 [0,37; 1,95]; 0,7068
	Schluckbeschwerden	11/57 (19,3)	13/53 (24,5)	0,84 [0,37; 1,90]; 0,6769

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CE	Placebo + CE	Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	Periphere Neuropathie	17/57 (29,8)	22/53 (41,5)	0,86 [0,45; 1,65]; 0,6541
	Alopezie	42/57 (73,7)	38/53 (71,7)	1,04 [0,64; 1,69]; 0,8728

a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht  
b: Log-Rank-Test  
CE: Carboplatin und Etoposid; China-FAS: China-Erweiterungskohorte Full Analysis Set;  
EORTC QLQ-LC13: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Responder;  
N: Anzahl Patienten; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigte bei Betrachtung des HR für keine Symptomskala einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Plots sind in Anhang 4-G hinterlegt.

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

Auf eine Berechnung und Darstellung gepoolter Ergebnisse zwischen der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte wurde verzichtet. Zur Begründung sei auf den Abschnitt 4.2.5.3 verwiesen.

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

**4.3.1.3.3.2.5 Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – RCT**

Tabelle 4-61: Operationalisierung des subjektiven Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
IMpower133	<p>Die Operationalisierung des subjektiven Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS der China-Erweiterungskohorte erfolgte analog der Operationalisierung der globalen Studienkohorte (siehe Tabelle 4-36).</p> <p><b>Weitere Analyse zur globalen Studie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018 der China-FAS</li> </ul> <p><b>Analyse</b></p> <p>Für die China-Erweiterungskohorte wurde nur Geschlecht als Stratifikationsvariable verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Die Ergebnisse der China-Erweiterungskohorte sind nicht mit denen der globalen Studienpopulation vergleichbar.</p>
China-FAS: China-Erweiterungskohorte, Full Analysis Set; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens	

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt der China-Erweiterungskohorte erfolgte analog der globalen Studienkohorte. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf bis einschließlich Woche 33 durchgehend über 70% (Tabelle 4-101). Danach waren nur noch insgesamt elf Patienten in der Studie.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid	Placebo mit Carboplatin und Etoposid	Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala <sup>a</sup>	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> – explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018				
China-FAS	EQ-5D VAS	29/57 (50,9)	28/53 (52,8)	1,01 [0,60; 1,72], 0,9595
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht				
b: Log-Rank-Test				
China-FAS: China-Erweiterungskohorte Full Analysis Set; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Responder; N: Anzahl Patienten; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Es zeigte sich bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Kaplan-Meier-Plot ist in Anhang 4-G hinterlegt.

Auf eine Berechnung und Darstellung gepoolter Ergebnisse zwischen der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte wurde verzichtet. Zur Begründung sei auf den Abschnitt 4.2.5.3 verwiesen.

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

### 4.3.1.3.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

#### 4.3.1.3.3.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-63: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
IMpower133	<p>Die Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 der China-Erweiterungskohorte erfolgte analog der Operationalisierung der globalen Studienkohorte (siehe Tabelle 4-40).</p> <p><b>Weitere Analyse zur globalen Studie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018 der China-FAS</li> </ul> <p><b>Analyse</b></p> <p>Für die China-Erweiterungskohorte wurde nur Geschlecht als Stratifikationsvariable verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2. Die Ergebnisse der China-Erweiterungskohorte sind nicht mit denen der globalen Studienpopulation vergleichbar.</p>
<p>China-FAS: China-Erweiterungskohorte, Full Analysis Set; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30</p>	

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt der China-Erweiterungskohorte erfolgte analog der globalen Studienkohorte. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf bis einschließlich Woche 33 durchgehend über 70 % (Tabelle 4-102). Danach waren nur noch insgesamt elf Patienten in der Studie.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid	Placebo mit Carboplatin und Etoposid	Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala <sup>a</sup>	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> – explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018				
China-FAS	Globaler Gesundheitsstatus	32/57 (56,1)	22/53 (41,5)	1,87 [1,07; 3,25]; 0,0248
	Rollenfunktion	30/57 (52,6)	25/53 (47,2)	1,30 [0,76; 2,23]; 0,3351
	Körperliche Funktion	30/57 (52,6)	24/53 (45,3)	1,38 [0,80; 2,38]; 0,2389
	Emotionale Funktion	23/57 (40,4)	27/53 (50,9)	0,87 [0,49; 1,55]; 0,6323
	Kognitive Funktion	28/57 (49,1)	31/53 (58,5)	0,81 [0,48; 1,38]; 0,4415



Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid	Placebo mit Carboplatin und Etoposid	Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala <sup>a</sup>	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	Soziale Funktion	29/57 (50,9)	29/53 (54,7)	0,97 [0,57; 1,68]; 0,9254

a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht  
b Log-Rank-Test  
China-FAS: China-Erweiterungskohorte, Full Analysis Set; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Responder; N: Anzahl Patienten; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ergab bei lediglich einer der sechs Funktionsskalen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. So konnte für den globalen Gesundheitsstatus (HR [95%-KI]: 1,87 [1,07; 3,25], p-Wert=0,0248) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo + CE festgestellt werden. In Bezug auf die Funktionsskalen Rollenfunktion, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Kaplan-Meier-Plots sind in Anhang 4-G hinterlegt.

Auf eine Berechnung und Darstellung gepoolter Ergebnisse zwischen der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte wurde verzichtet. Zur Begründung sei auf den Abschnitt 4.2.5.3 verwiesen.

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

**4.3.1.3.3.4 Verträglichkeit – RCT**

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
IMpower133	<p>Die Operationalisierung der Verträglichkeit der China-Erweiterungskohorte erfolgte analog der Operationalisierung der globalen Studienkohorte (siehe Tabelle 4-44).</p> <p><b>Weitere Analyse zur globalen Studie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019 der gesamten Studiendauer auf Basis der China-SAF</li> <li>• Explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019 der Induktionsphase auf Basis der China-SAF</li> </ul> <p>Folgende Hauptkategorien der UE wurden analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit (jeglichem) UE</li> <li>• Patienten mit UE Grad 3 – 4 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Patienten mit UE Grad 3</i></li> <li>○ <i>Patienten mit UE Grad 4</i></li> </ul> </li> <li>• Patienten mit UE Grad 5</li> <li>• Patienten mit SUE</li> <li>• Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE</li> </ul>
China-SAF: China-Erweiterungskohorte, Safety Analysis Set; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt der China-Erweiterungskohorte erfolgte analog der globalen Studienkohorte.

**Hauptkategorien – gesamte Studiendauer**

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte; gesamte Studiendauer

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid		Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133 - explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019</b>						
China-SAF	Patienten mit UE	57	57 (100)	52	52 (100)	1,60 [1,05; 2,45] 0,0272
	Patienten mit UE Grad 3 – 4	57	44 (77,2)	52	43 (82,7)	1,00 [0,65; 1,54] 0,9873
	<i>Patienten mit UE Grad 3</i>	57	39 (68,4)	52	40 (76,9)	0,91 [0,58; 1,43] 0,6929
	<i>Patienten mit UE Grad 4</i>	57	23 (40,4)	52	18 (34,6)	1,28 [0,69; 2,37] 0,4403

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid		Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
	Patienten mit UE Grad 5	57	3 (5,3)	52	1 (1,9)	2,89 [0,30; 27,81] 0,3355
	Patienten mit SUE	57	21 (36,8)	52	14 (26,9)	1,37 [0,69; 2,70] 0,3661
	Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	57	7 (12,3)	52	0 (0)	NE [0; NE] 0,0097

a: Unstratifizierte Analyse  
b: Log-Rank-Test

China-SAF: China-Erweiterungskohorte, Safety Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; NE: Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Betrachtet über die gesamte Studiendauer wurde in beiden Studienarmen bei allen Patienten der China-Erweiterungskohorte mindestens ein UE (jeglichen Grades) dokumentiert; gemäß TTE-Analyse traten UE im Atezolizumab + CE-Arm signifikant früher auf (HR [95%-KI]: 1,60 [1,05; 2,45]; p-Wert=0,0272). Die Ergebnisse zur Verträglichkeit beider Behandlungsarme liefern keine unterschiedlichen Sicherheitssignale in den Endpunkten Patienten mit SUE (Atezolizumab + CE-Arm: 36,8% vs. Placebo + CE-Arm: 26,9%; HR [95%-KI]: 1,37 [0,69; 2,70]; p-Wert=0,3661), UE Grad 3 – 4 (Atezolizumab + CE-Arm: 77,2% vs. Placebo + CE-Arm: 82,7%; HR [95%-KI]: 1,00 [0,65; 1,54]; p-Wert=0,9873), UE Grad 3 (Atezolizumab + CE-Arm: 68,4% vs. Placebo + CE-Arm: 76,9%; HR [95%-KI]: 0,91 [0,58; 1,43]; p-Wert=0,6929), UE Grad 4 (Atezolizumab + CE-Arm: 40,4% vs. Placebo + CE-Arm: 34,6%; HR [95%-KI]: 1,28 [0,69; 2,37]; p-Wert=0,4403), UE Grad 5 (Atezolizumab + CE-Arm: 5,3% vs. Placebo + CE-Arm: 1,9%; HR [95%-KI]: 2,89 [0,30; 27,81]; p-Wert=0,3355). Bei den drei UE vom Grad 5 im Atezolizumab + CE-Arm handelte es sich um eine Pneumonitis und zwei Todesfälle ungeklärter Ursache. Im Placebo + CE-Arm war ein Ereignis Bluthusten (Hämoptoe) vom Schweregrad 5. Somit traten in der China-Erweiterungskohorte keine von der globalen Studienpopulation abweichenden PT als Grad 5 UE auf. Behandlungsabbrüche aufgrund UE wurden im Atezolizumab + CE-Arm (12,3%), nicht jedoch im Placebo + CE-Arm berichtet. Der p-Wert (0,0097) zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Atezolizumab + CE-Therapie, das HR kann aufgrund fehlender Ereignisse im Placebo + CE-Arm nicht berechnet werden.

Wie in der globalen Studienpopulation traten auch in der China-Kohorte keine unerwarteten Sicherheitssignale während der Therapie mit Atezolizumab auf.

**Hauptkategorien – Induktionsphase**

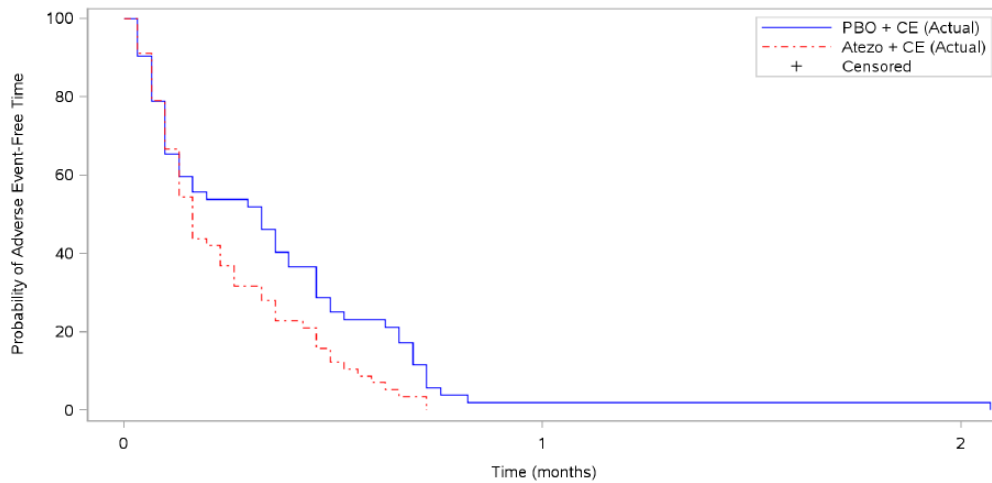
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte; Induktionsphase

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid		Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> - explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019						
China-SAF	Patienten mit UE	57	57 (100)	52	52 (100)	1,60 [1,05; 2,45] 0,0272
	Patienten mit UE Grad 3 – 4	57	42 (73,7)	52	41 (78,8)	1,00 [0,64; 1,55] 0,9875
	<i>Patienten mit UE Grad 3</i>	57	38 (66,7)	52	38 (73,1)	0,93 [0,59; 1,47] 0,7621
	<i>Patienten mit UE Grad 4</i>	57	21 (36,8)	52	17 (32,7)	1,25 [0,65; 2,37] 0,5017
	Patienten mit UE Grad 5	57	1 (1,8)	52	0 (0)	NE [0; NE] 0,3399
	Patienten mit SUE	57	14 (24,6)	52	14 (26,9)	0,95 [0,45; 1,99] 0,8897
	Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	57	3 (5,3)	52	0 (0)	NE [0; NE] 0,0942
a: Unstratifizierte Analyse						
b: Log-Rank-Test						
China-SAF: China-Erweiterungskohorte, Safety Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; NE: Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Die Analyse der Induktionsphase der China-Erweiterungskohorte zeigt keine wesentlichen Abweichungen der generellen Verträglichkeitsendpunkte zu der gesamten Studiendauer. Infolge der geringen Ereigniszahl im Atezolizumab + CE-Arm (3 von 57 Patienten) vs. der fehlenden Ereigniszahl im Placebo + CE-Arm, ist der Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE statistisch nicht signifikant unterschiedlich (HR nicht berechenbar und p-Wert=0,0942).

Im Nachfolgenden werden die Kaplan-Meier-Plots zu den Hauptkategorien der Verträglichkeit zunächst jeweils pro Endpunkt für die gesamte Studiendauer, gefolgt vom Kaplan-Meier-Plot für die Induktionsphase, dargestellt.

**Patienten mit unerwünschten Ereignissen**

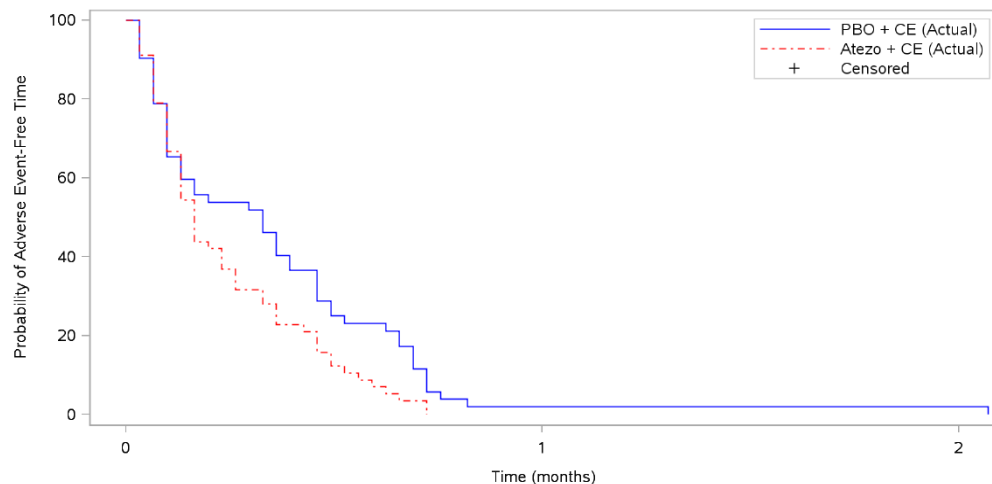


Patients at risk			
PBO + CE (Actual)	52	1	1
Atezo + CE (Actual)	57		
Patients censored			
PBO + CE (Actual)	0	0	0
Atezo + CE (Actual)	0		

Clinical cut-off: 24JAN2019

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; **gesamte Studiendauer**; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set



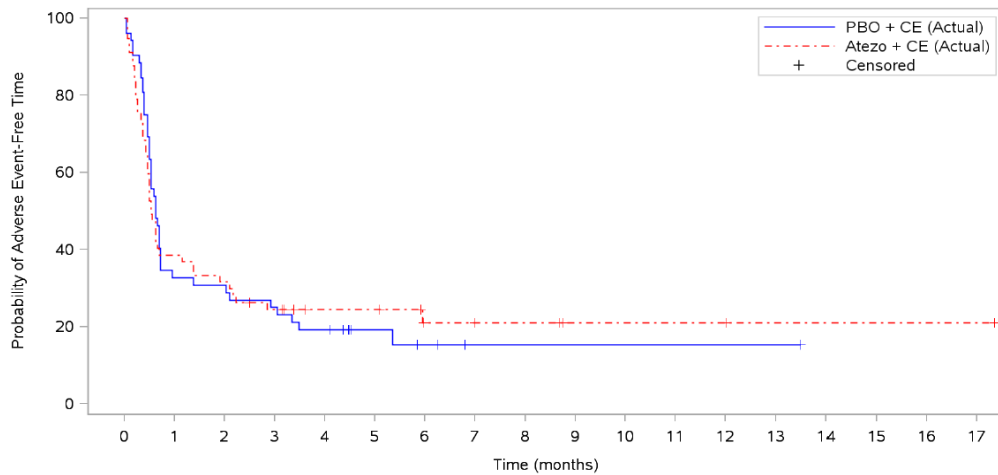
Patients at risk			
PBO + CE (Actual)	52	1	1
Atezo + CE (Actual)	57		
Patients censored			
PBO + CE (Actual)	0	0	0
Atezo + CE (Actual)	0		

Clinical cut-off: 24JAN2019

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; **Induktionsphase**; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set

**Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 – 4**

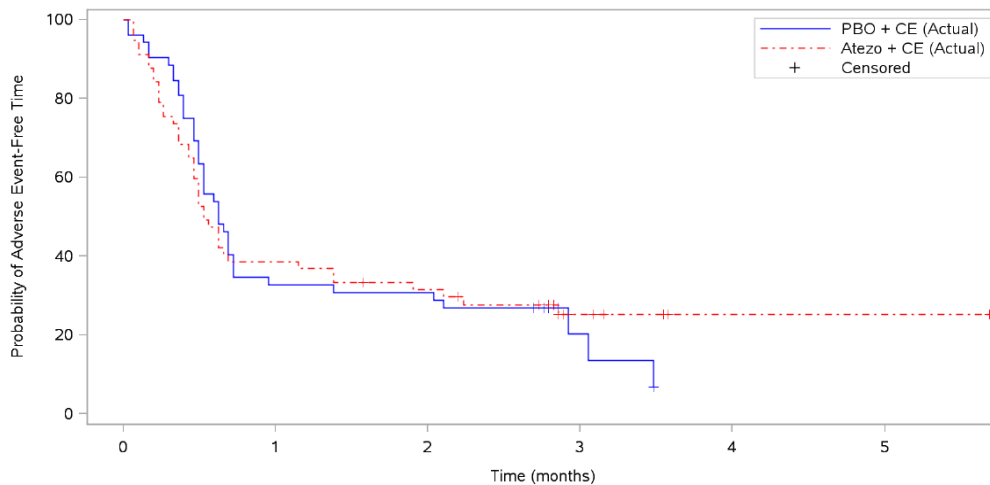


Patients at risk																				
PBO + CE (Actual)	52	17	16	13	10	5	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Atezo + CE (Actual)	57	22	18	13	9	9	5	4	4	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
Patients censored																				
PBO + CE (Actual)	0	0	0	0	0	5	6	8	8	8	8	8	8	8	8	12	12	12	12	12
Atezo + CE (Actual)	0	0	0	1	5	5	8	9	9	11	11	11	11	11	12	12	12	12	12	12

Clinical cut-off: 24JAN2019

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 3 – 4 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; **gesamte Studiendauer**; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set



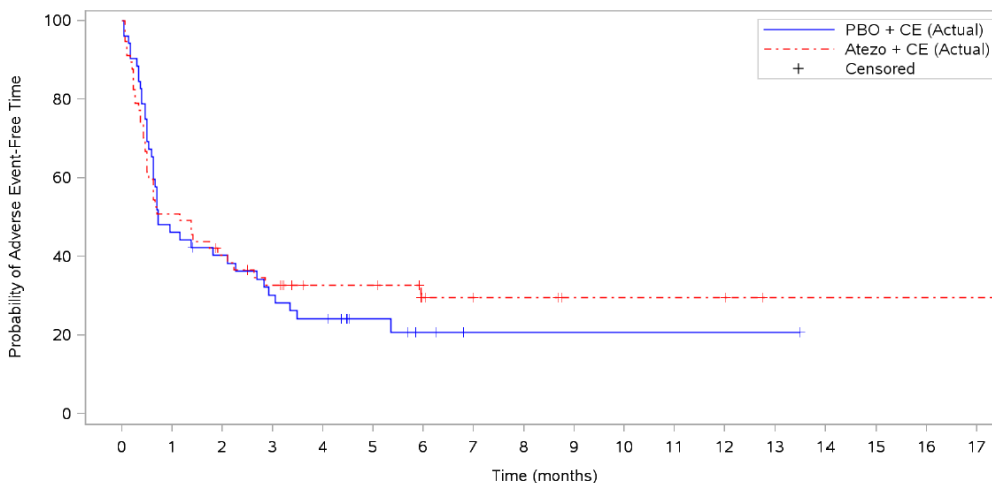
Patients at risk																				
PBO + CE (Actual)	52		17		16		3													
Atezo + CE (Actual)	57		22		17		6						1							1
Patients censored																				
PBO + CE (Actual)	0		0		0		10													
Atezo + CE (Actual)	0		0		1		9													

Clinical cut-off: 24JAN2019

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 3-Grad 4 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; **Induktionsphase**; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set

**Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Grad 3**

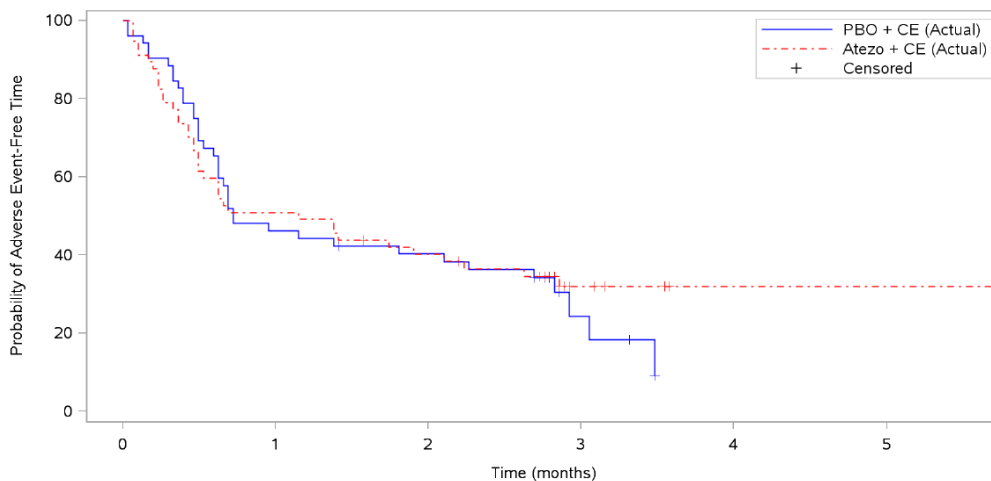


Patients at risk																			
PBO + CE (Actual)	52	24	20	15	12	7	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Atezo + CE (Actual)	57	29	22	17	12	12	7	5	5	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Patients censored																			
PBO + CE (Actual)	0	0	1	1	1	6	9	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
Atezo + CE (Actual)	0	0	1	2	7	7	11	13	13	15	15	15	15	15	17	17	17	17	17

Clinical cut-off: 24JAN2019

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 3 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; **gesamte Studiendauer**; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set



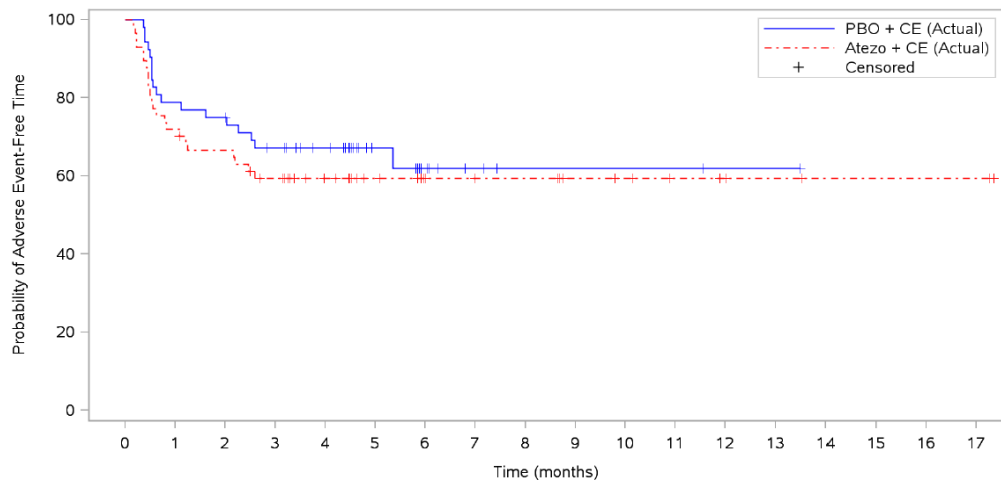
Patients at risk						
PBO + CE (Actual)	52	24	20	4	1	1
Atezo + CE (Actual)	57	29	22	6	1	1
Patients censored						
PBO + CE (Actual)	0	0	1	12	18	18
Atezo + CE (Actual)	0	0	1	13	18	18

Clinical cut-off: 24JAN2019

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 3 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; **Induktionsphase**, explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set

**Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Grad 4**

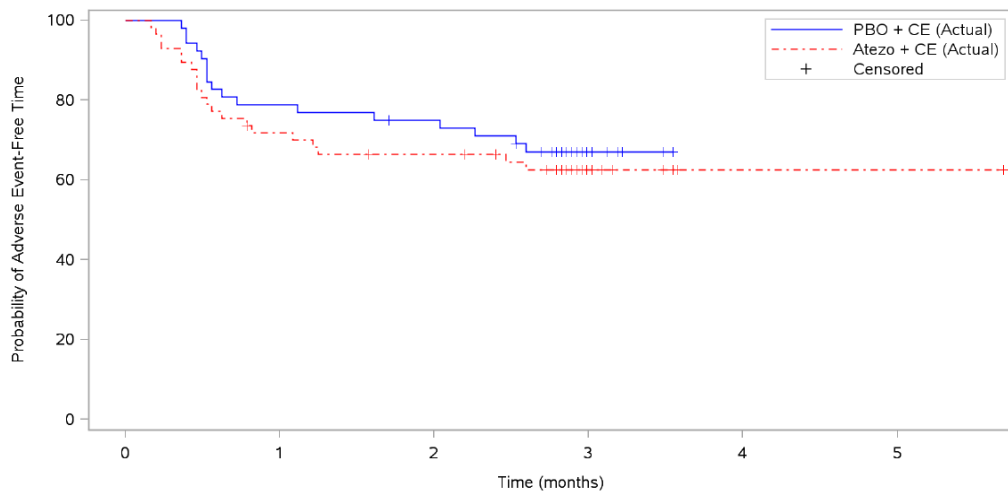


Patients at risk																		
PBO + CE (Actual)	52	41	39	33	28	13	8	4	2	2	2	2	1	1				
Atezo + CE (Actual)	57	41	37	31	24	17	13	11	11	8	7	5	4	3	2	2	2	2
Patients censored																		
PBO + CE (Actual)	0	0	0	2	7	22	26	30	32	32	32	32	33	33				
Atezo + CE (Actual)	0	0	1	3	10	17	21	23	23	26	27	29	30	31	32	32	32	32

Clinical cut-off: 24JAN2019

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 4 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; **gesamte Studiendauer**; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set



Patients at risk																		
PBO + CE (Actual)	52		41			38					7							
Atezo + CE (Actual)	57		40			36					9				1			1
Patients censored																		
PBO + CE (Actual)	0		0			1					28							
Atezo + CE (Actual)	0		1			2					27				35			35

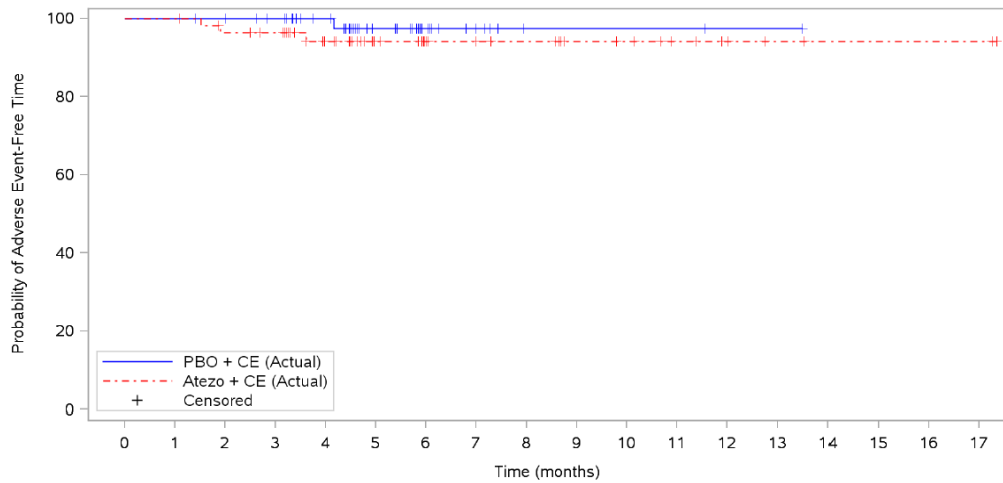
Clinical cut-off: 24JAN2019

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 4 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; **Induktionsphase**; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set



**Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Grad 5**

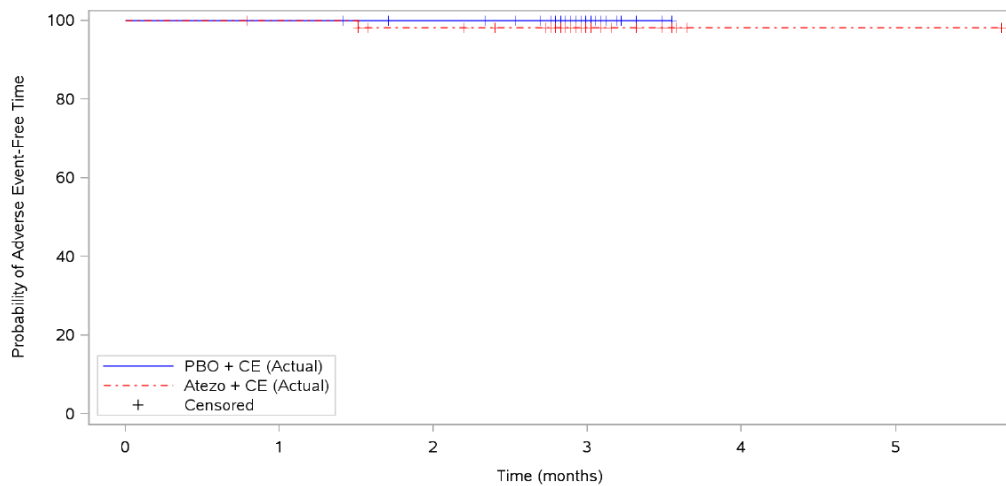


Patients at risk																			
PBO + CE (Actual)	52	52	51	48	41	23	14	6	2	2	2	2	1	1					
Atezo + CE (Actual)	57	57	53	49	39	25	20	16	15	11	10	7	5	3	2	2	2	2	2
Patients censored																			
PBO + CE (Actual)	0	0	1	4	11	28	37	45	49	49	49	49	50	50					
Atezo + CE (Actual)	0	0	2	6	15	29	34	38	39	43	44	47	49	51	52	52	52	52	52

Clinical cut-off: 24JAN2019

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 5 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; **gesamte Studiendauer**; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set



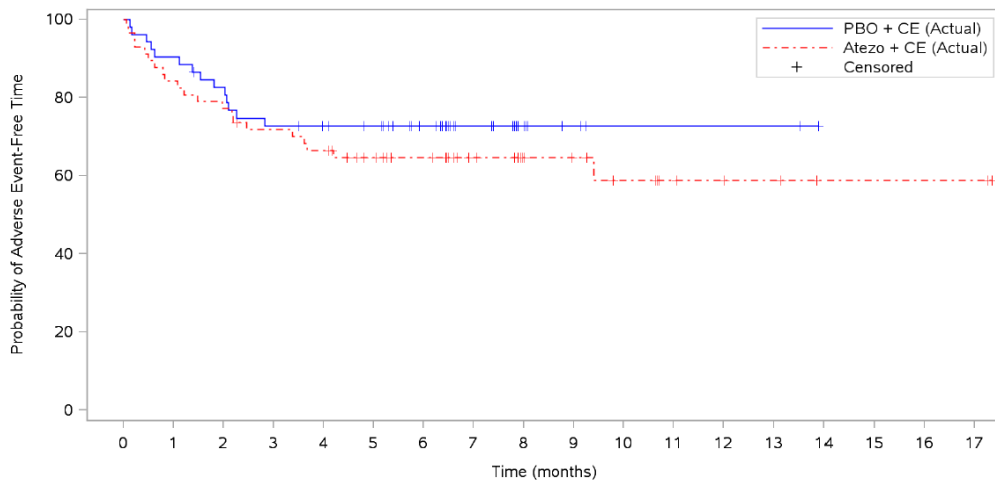
Patients at risk																			
PBO + CE (Actual)	52		52		50		13												
Atezo + CE (Actual)	57		56		53		13						1						1
Patients censored																			
PBO + CE (Actual)	0		0		2		39												
Atezo + CE (Actual)	0		1		3		43						55						55

Clinical cut-off: 24JAN2019

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 5 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; **Induktionsphase**; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set

**Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen**

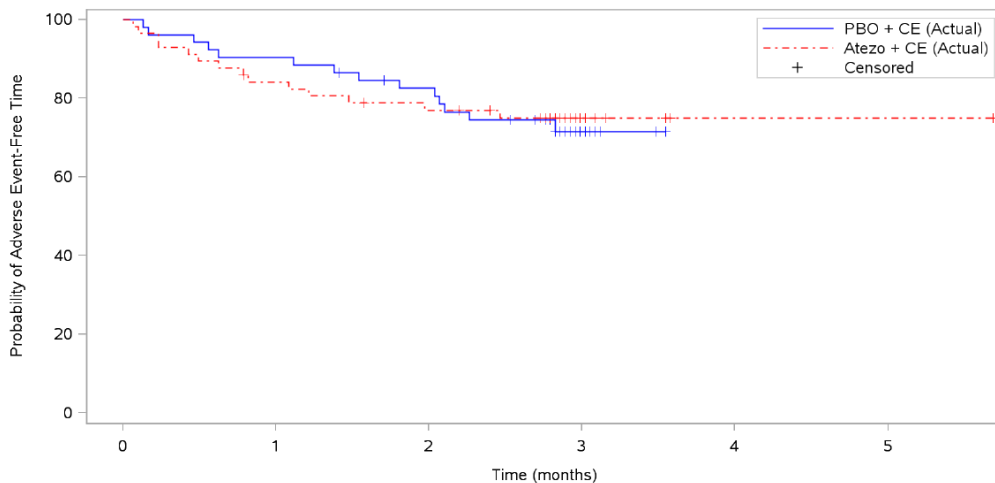


Patients at risk																			
PBO + CE (Actual)	52	47	42	37	35	33	26	16	9	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Atezo + CE (Actual)	57	48	44	40	37	31	27	19	14	12	9	6	5	4	2	2	2	2	2
Patients censored																			
PBO + CE (Actual)	0	0	1	1	3	5	12	22	29	34	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Atezo + CE (Actual)	0	0	0	1	1	6	10	18	23	25	27	30	31	32	34	34	34	34	34

Clinical cut-off: 24JAN2019

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit SUE der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; **gesamte Studiendauer**; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set



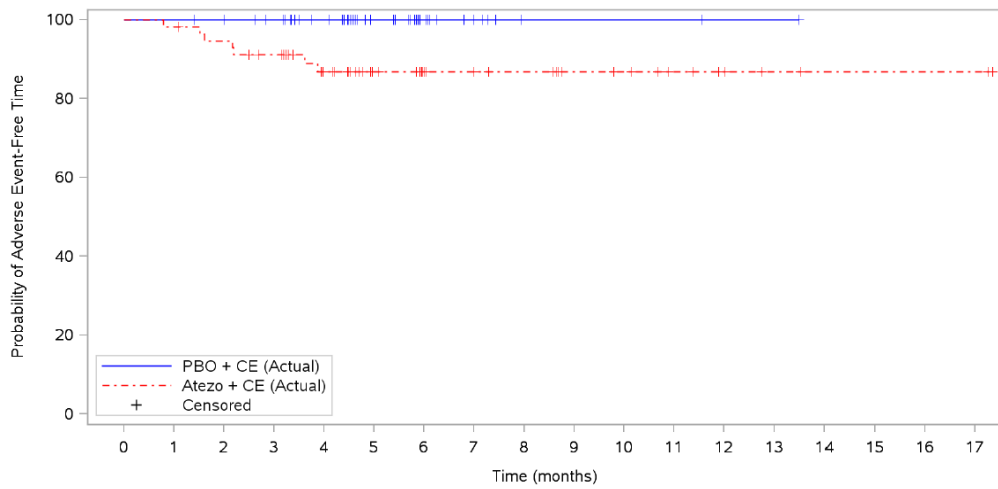
Patients at risk																			
PBO + CE (Actual)	52		47		41		7												
Atezo + CE (Actual)	57		47		42		9						1						1
Patients censored																			
PBO + CE (Actual)	0		0		2		31												
Atezo + CE (Actual)	0		1		2		34						42						42

Clinical cut-off: 24JAN2019

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit SUE der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; **Induktionsphase**; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set

**Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**

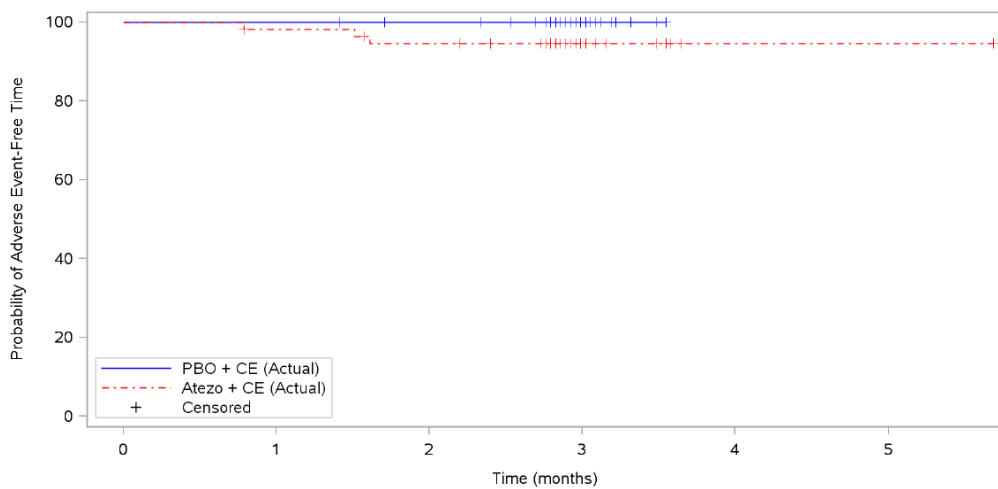


Patients at risk																			
PBO + CE (Actual)	52	52	51	48	41	23	14	6	2	2	2	2	1	1					
Atezo + CE (Actual)	57	56	53	48	38	25	20	16	15	11	10	7	5	3	2	2	2	2	2
Patients censored																			
PBO + CE (Actual)	0	0	1	4	11	29	38	46	50	50	50	50	51	51					
Atezo + CE (Actual)	0	0	1	4	12	25	30	34	35	39	40	43	45	47	48	48	48	48	48

Clinical cut-off: 24JAN2019

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; **gesamte Studiendauer**; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set



Patients at risk																			
PBO + CE (Actual)	52		52			50			13					1					1
Atezo + CE (Actual)	57		55			52			12										
Patients censored																			
PBO + CE (Actual)	0		0			2			39					53					
Atezo + CE (Actual)	0		1			2			42					53					53

Clinical cut-off: 24JAN2019

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte; SAF-Population; **Induktionsphase**; explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; PBO: Placebo; SAF: Safety analysis set

Auf eine Berechnung und Darstellung gepoolter Ergebnisse zwischen der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte wurde verzichtet. Zur Begründung sei auf den Abschnitt 4.2.5.3 verwiesen.

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

#### 4.3.1.3.4 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 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.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse der RCT IMpower133 für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens zusammengefasst.

Ein Überblick über die im Dossier dargestellten Endpunkte und der jeweiligen Zeitpunkte der Datenerhebung wurde in Tabelle 4-16 gegeben. Die jeweilige Hauptanalyse wurde zur Beschreibung des Zusatznutzens verwendet. Alle weiteren Analysen stellten explorative Analysen dar und wurden nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-68: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

<b>IMpower133 Dimension/Endpunkt</b>	<b>Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)</b>	<b>Placebo mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)</b>	<b>Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE Effektschätzer [95%-KI], p-Wert</b>
<b>Mortalität</b>			
<i>Gesamtüberleben (OS) – FAS-Population</i>			
OS	104/201 (51,7) Median in Monaten [95%-KI]: 12,3 [10,8; 15,9]	134/202 (66,3) Median in Monaten [95%-KI]: 10,3 [9,3; 11,3]	HR <sup>a</sup> : 0,70 [0,54; 0,91] p <sup>b</sup> =0,0069
<b>Morbidität</b>			
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS, Prüfarzt-basiert) – FAS-Population</i>			
PFS	171/201 (85,1) Median in Monaten [95%-KI]: 5,2 [4,4; 5,6]	189/202 (93,6) Median in Monaten [95%-KI]: 4,3 [4,2; 4,5]	HR <sup>a</sup> : 0,77 [0,62; 0,96] p <sup>b</sup> =0,0170
<i>Objektive Ansprechrate (ORR, Prüfarzt-basiert, unbestätigt) – FAS-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline</i>			
ORR	149/201 (74,1)	155/202 (76,7)	RR <sup>c</sup> : 0,97 [0,86; 1,08], p <sup>d</sup> =0,5441

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

<b>IMpower133 Dimension/Endpunkt</b>	<b>Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)</b>	<b>Placebo mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)</b>	<b>Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE Effektschätzer [95%-KI], p-Wert</b>
<i>Dauer des objektiven Ansprechens (DOR, Prüfarzt-basiert, unbestätigt) – FAS-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline und objektivem Ansprechen (CR oder PR)</i>			
DOR	129/149 (86,6) Median in Monaten [95%-KI]: 4,1 [3,5; 4,2]	148/155 (95,5) Median in Monaten [95%-KI]: 3,1 [2,9; 3,9]	HR <sup>a</sup> : 0,73 [0,57; 0,94] p <sup>b</sup> =0,0125
<i>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30<sup>e,f</sup> – FAS-Population</i>			
Fatigue	107/201 (53,2)	119/202 (58,9)	HR <sup>a</sup> : 0,88 [0,67; 1,15], p <sup>b</sup> =0,3321
Übelkeit und Erbrechen	98/201 (48,8)	99/202 (49,0)	HR <sup>a</sup> : 0,97 [0,73; 1,28], p <sup>b</sup> =0,8140
Schmerz	89/201 (44,3)	93/202 (46,0)	HR <sup>a</sup> : 0,90 [0,67; 1,21], p <sup>b</sup> =0,4900
Dyspnoe	63/201 (31,3)	72/202 (35,6)	HR <sup>a</sup> : 0,75 [0,53; 1,06], p <sup>b</sup> =0,1024
Schlaflosigkeit	71/201 (35,3)	74/202 (36,6)	HR <sup>a</sup> : 0,95 [0,69; 1,32], p <sup>b</sup> =0,7721
Appetitlosigkeit	87/201 (43,3)	85/202 (42,1)	HR <sup>a</sup> : 1,02 [0,75; 1,38], p <sup>b</sup> =0,9038
Verstopfung	87/201 (43,3)	89/202 (44,1)	HR <sup>a</sup> : 1,00 [0,74; 1,35], p <sup>b</sup> =0,9893
Diarrhoe	60/201 (29,9)	67/202 (33,2)	HR <sup>a</sup> : 0,85 [0,60; 1,21], p <sup>b</sup> =0,3618
<i>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13<sup>f</sup> – FAS-Population</i>			
Dyspnoe	90/201 (44,8)	103/202 (51,0)	HR <sup>a</sup> : 0,85 [0,64; 1,14], p <sup>b</sup> =0,2703
Husten	53/201 (26,4)	65/202 (32,2)	HR <sup>a</sup> : 0,76 [0,53; 1,10], p <sup>b</sup> =0,1421
Bluthusten	22/201 (10,9)	25/202 (12,4)	HR <sup>a</sup> : 0,81 [0,46; 1,44], p <sup>b</sup> =0,4727
Schmerzen (Brust)	66/201 (32,8)	65/202 (32,2)	HR <sup>a</sup> : 0,99 [0,70; 1,40], p <sup>b</sup> =0,9576
Schmerzen (Arm/Schulter)	78/201 (38,8)	80/202 (39,6)	HR <sup>a</sup> : 0,93 [0,68; 1,28], p <sup>b</sup> =0,6708
Schmerzen (andere)	84/201 (41,8)	79/202 (39,1)	HR <sup>a</sup> : 1,04 [0,77; 1,42], p <sup>b</sup> =0,7888
Mundschmerzen	63/201 (31,3)	71/202 (35,1)	HR <sup>a</sup> : 0,80 [0,57; 1,13], p <sup>b</sup> =0,2137
Schluckbeschwerden	49/201 (24,4)	61/202 (30,2)	HR <sup>a</sup> : 0,73 [0,50; 1,07], p <sup>b</sup> =0,1045

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

<b>IMpower133 Dimension/Endpunkt</b>	<b>Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)</b>	<b>Placebo mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)</b>	<b>Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE Effektschätzer [95%-KI], p-Wert</b>
Periphere Neuropathie	87/201 (43,3)	79/202 (39,1)	HR <sup>a</sup> : 1,10 [0,81; 1,50], p <sup>b</sup> =0,5399
Alopezie	154/201 (76,6)	157/202 (77,7)	HR <sup>a</sup> : 1,08 [0,84; 1,37], p <sup>b</sup> =0,5625
<i>Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS<sup>f</sup> – FAS-Population</i>			
EQ-5D VAS	94/201 (46,8)	83/202 (41,1)	HR <sup>a</sup> : 1,11 [0,82; 1,50], p <sup>b</sup> =0,4910
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30<sup>f</sup> – FAS-Population</i>			
Globaler Gesundheitsstatus	88/201 (43,8)	81/202 (40,1)	HR <sup>a</sup> : 1,01 [0,74; 1,37], p <sup>b</sup> =0,9707
Rollenfunktion	103/201 (51,2)	98/202 (48,5)	HR <sup>a</sup> : 1,04 [0,79; 1,38], p <sup>b</sup> =0,7736
Körperliche Funktion	98/201 (48,8)	89/202 (44,1)	HR <sup>a</sup> : 1,10 [0,82; 1,47], p <sup>b</sup> =0,5401
Emotionale Funktion	66/201 (32,8)	74/202 (36,6)	HR <sup>a</sup> : 0,85 [0,61; 1,19], p <sup>b</sup> =0,3436
Kognitive Funktion	99/201 (49,3)	96/202 (47,5)	HR <sup>a</sup> : 1,00 [0,75; 1,34], p <sup>b</sup> =0,9789
Soziale Funktion	83/201 (41,3)	99/202 (49,0)	HR <sup>a</sup> : 0,73 [0,54; 0,98], p <sup>b</sup> =0,0381
<b>Verträglichkeit – SAF-Population</b>			
Patienten mit UE	198/198 (100)	189/196 (96,4)	HR <sup>s</sup> : 1,19 [0,97; 1,47], p <sup>b</sup> =0,1027
Patienten mit UE Grad 3 – 4	136/198 (68,7)	136/196 (69,4)	HR <sup>s</sup> : 1,07 [0,84; 1,37], p <sup>b</sup> =0,5697
Patienten mit UE Grad 3	123/198 (62,1)	121/196 (61,7)	HR <sup>s</sup> : 1,10 [0,85; 1,42], p <sup>b</sup> =0,4549
Patienten mit UE Grad 4	53/198 (26,8)	61/196 (31,1)	HR <sup>s</sup> : 0,86 [0,60; 1,25], p <sup>b</sup> =0,4277
Patienten mit UE Grad 5	4/198 (2,0)	11/196 (5,6)	HR <sup>s</sup> : 0,35 [0,11; 1,10], p <sup>b</sup> =0,0597
Patienten mit SUE	74/198 (37,4)	68/196 (34,7)	HR <sup>s</sup> : 1,12 [0,81; 1,56], 0,4944
Patienten mit Behandlungs- abbruch aufgrund UE	22/198 (11,1)	6/196 (3,1)	HR <sup>s</sup> : 3,42 [1,38; 8,48], p <sup>b</sup> =0,0047

<b>IMpower133 Dimension/Endpunkt</b>	<b>Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)</b>	<b>Placebo mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)</b>	<b>Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE Effektschätzer [95%-KI], p-Wert</b>
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Therapiebeginn b: Log-Rank-Test c: Log-binomiales Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Therapiebeginn d: Wald-Test e: Bei dem im Fragebogen verwendeten Item Finanzielle Schwierigkeiten handelt es sich nicht um ein klinisches Symptom, daher wird es nicht zur Bewertung in der Kategorie Morbidität herangezogen f: MID: 10 Punkte g: Unstratifizierte Analyse CE: Carboplatin und Etoposid; CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; 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 Cancer Module 13; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N : Anzahl Patienten; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety analysis set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Zum Zeitpunkt der confirmatorischen Analyse des OS zum 24. April 2018 waren insgesamt 238 Todesfälle aufgetreten (104 unter Atezolizumab + CE und 134 unter Placebo + CE). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + CE im Vergleich zu Placebo + CE (HR [95%-KI]: 0,70 [0,54; 0,91], p-Wert=0,0069). Dies entspricht einer signifikanten Risikoreduktion von 30% unter einer Therapie mit Atezolizumab + CE gegenüber einer Therapie mit Placebo + CE.

Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab + CE-Arm 12,3 Monate und im Placebo + CE-Arm 10,3 Monate.

Nach einem Jahr waren im Atezolizumab + CE-Arm noch 51,7% der Patienten am Leben, während dieser Anteil im Kontrollarm 38,2% betrug.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Zum Zeitpunkt der confirmatorischen Analyse des PFS wurden insgesamt 360 PFS Ereignisse in den beiden Behandlungsarmen beobachtet. Die Anzahl an PFS-Ereignissen war im Atezolizumab + CE-Arm (85,1%) geringer als im Placebo + CE-Arm (93,6%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CE im Vergleich zu Placebo + CE (HR [95%-KI]: 0,77 [0,62; 0,96], p-Wert=0,0170). Dies entspricht einer



Risikoreduktion von 23% unter einer Therapie mit Atezolizumab + CE gegenüber einer Therapie mit Placebo + CE.

Das mediane PFS betrug 5,2 Monate im Atezolizumab + CE-Arm und 4,3 Monate im Placebo + CE-Arm.

### *Tumoransprechen*

#### Objektive Ansprechrates

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einem objektiven Ansprechen (vollständiges oder partielles Tumoransprechen) konnte bei der FAS-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Das RR [95%-KI] beträgt 0,97 [0,86; 1,08] mit p-Wert=0,5441.

#### Dauer des objektiven Ansprechens

Für die Dauer des objektiven Ansprechens zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Atezolizumab + CE im Vergleich zu Placebo + CE (HR [95%-KI]: 0,73 [0,57; 0,94], p-Wert=0,0125). Dies entspricht einer signifikanten Risikoreduktion von 27% unter einer Therapie mit Atezolizumab + CE gegenüber einer Therapie mit Placebo + CE.

Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens betrug im Atezolizumab + CE-Arm 4,1 Monate und im Placebo + CE-Arm 3,1 Monate.

### *Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13*

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 (gemessen an einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigte bei keinem der Symptome der beiden Fragebögen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die zusätzliche Gabe des aktiven Wirkstoffs Atezolizumab zur Standardtherapie führte somit insgesamt nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik.

### *Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS*

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die zusätzliche Gabe des aktiven Wirkstoffs Atezolizumab zur Standardtherapie führte somit nicht zu einer Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30*

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (gemessen an einer Abnahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigte für den globalen Gesundheitsstatus, die Rollenfunktion, die körperliche Funktion, die emotionale Funktion und die kognitive Funktion keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CE (HR [95%-KI]: 0,73 [0,54; 0,98]; p-Wert=0,0381).

Die zusätzliche Gabe des aktiven Wirkstoffs Atezolizumab zur Standardtherapie führte somit nicht zu einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde sogar hinsichtlich der sozialen Funktion durch die Therapie mit Atezolizumab + CE statistisch signifikant verbessert.

## Verträglichkeit

Für sechs der sieben Hauptanalysen der Verträglichkeit (UE, UE Grad 3 – 4, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5 und SUE) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Verträglichkeit wurde insbesondere bei den schweren und schwerwiegenden UE Kategorien durch die Hinzugabe von Atezolizumab folglich nicht verschlechtert.

Einzig für UE, die zum Behandlungsabbruch führten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + CE (HR [95%-KI]: 3,42 [1,38; 8,48]; p=0,0047). Bei Analyse der PT zeigt sich, dass der Unterschied hauptsächlich durch Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion Reaktionen (IRR) im Atezolizumab + CE-Arm (n=5) zurückzuführen ist. Da IRR gut behandelbar sind, erwartete UE einer Antikörpertherapie darstellen und alle in der Studie IMpower133 aufgetretenen IRR den Schweregraden 1 – 3 zuzuordnen, reversibel sowie ohne Folgeschäden waren, stellen sie kein bedenkliches Sicherheitsrisiko der Atezolizumab + CE-Therapie dar. Alle weiteren UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, traten vereinzelt auf und führten nicht zu einem Ungleichgewicht zuungunsten von Atezolizumab in den Endpunkten schwerwiegende oder schwere UE.

In der Studie IMpower133 zeigte sich außerdem, dass in beiden Armen in fast allen Fällen die zusätzlich zur Standardtherapie verabreichte Medikation Atezolizumab bzw. Placebo abgesetzt wurde. Somit konnte eine onkologische Therapie mit mindestens einer der Studienmedikationen fortgeführt werden. Der Anteil an Patienten, bei denen die komplette Studienmedikation abgesetzt wurde, war in beiden Studienarmen vergleichbar. Aus diesen genannten Gründen stellt der Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund von UE zwar einen statistisch signifikanten Nachteil für die Atezolizumab + CE-Therapie dar, dieser führt allerdings zu keinem medizinisch bedeutsamen oder patientenrelevanten Nachteil.

Zusammenfassend ergaben sich keine unerwarteten, neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale durch die Zugabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CE.

### **Subgruppenanalysen**

Insgesamt ergaben die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ein homogenes Bild und es lagen keine relevanten Effektmodifikationen vor. Es ergab sich keine Subgruppe, die konsistent Unterschiede in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit aufwies. Entsprechend wurde bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht nach Subgruppen differenziert.

## 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 4-69: 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.**

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

Tabelle 4-70: 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 4-71: 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 4-72: 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 4-73: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 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 4-74: 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 4-75: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für &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 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 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 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 4-77: 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, 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.*

#### Ergebnissicherheit bei einer pivotalen Studie

Im Rahmen einer Nutzenbewertung ist in der Regel die Mindestanforderung für Aussagen mit der Qualität eines Belegs, dass zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt vorliegen. Analog dem Vorgehen der EMA besteht auch bei der frühen Nutzenbewertung die Möglichkeit, auf Basis einer pivotalen Studie eine für den Beleg eines Zusatznutzens hinreichende Ergebnissicherheit zu erreichen. Gemäß dem IQWiG Methodenpapier Version 5.0 vom 10. Juli 2017 wurde die Anforderung dahingehend geändert, dass mindestens 1.000 Patienten durch mindestens 10 Zentren eingeschlossen sein sollen (7). Diese Anforderung des IQWiG erfüllt die Studie IMpower133 hinsichtlich der Patientenzahl nicht. Aus Sicht von Roche gibt es jedoch für die Beurteilung der Belastbarkeit einer Studie darüber hinaus noch weitere wichtige Kriterien.

Im Folgenden werden die Anforderungen basierend auf der „CPMP: Points to consider on application with: 1. Meta-analyses; 2. one pivotal study“ untersucht, um die Ergebnissicherheit der Studie IMpower133 zu überprüfen (103). Diese Richtlinie des CPMP wird wegen ihrer komplexeren Anforderungen als relevanter angesehen, und auf ihre Kriterien soll deshalb im Folgenden eingegangen werden. Da dies in der Richtlinie nicht weiter definiert ist, wird von einer Gleichgewichtung der Kriterien ausgegangen.

#### **Interne Validität („Es sollte keine Anzeichen für mögliche Verzerrung geben“)**

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, da es sich bei der Studie IMpower133 um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte kontrollierte doppelblinde klinische Studie handelt (siehe Anhang 4-F). In den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Verträglichkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität wiesen die patientenrelevanten Endpunkte eine hohe Ergebnissicherheit auf (endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ist niedrig).

#### **Externe Validität („Die Studienpopulation soll für eine Übertragung auf die zu behandelnde Population geeignet sein“)**

Für die Bestimmung der externen Validität existiert kein entsprechend ähnlich gut ausgearbeitetes Instrumentarium wie zur Bestimmung der internen Validität (104). Insgesamt ist zu prüfen, ob die Therapieeffekte in der Zielpopulation ähnlich jener in der Studienpopulation sind. Da es sich damit vor allem um den Bereich des fachlichen Ermessens handelt, wurde die Frage wie folgt operationalisiert:

- (i) Versorgungskontext: Finden sich Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation durch die Studienpopulation? Stellen die Studienpatienten eine zeitlich versetzte, aber inhaltlich repräsentative Gruppe aus der Zielpopulation dar?
- (ii) Innerhalb der Studie: Finden sich Anhaltspunkte, die eine Effektmodifikation durch bestimmte Einflussfaktoren wahrscheinlich bzw. unwahrscheinlich machen?

Ad (i)

Die Studienpopulation (FAS-Population) von erwachsenen Patienten mit ES-SCLC der Studie IMpower133 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.

Ad (ii)

Lediglich die Subgruppe „Geschlecht“ wurde als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert (siehe 4.3.1.3.2). Eine Effektmodifikation ist jedoch unwahrscheinlich, da es in allen untersuchten Tests auf Heterogenität keine Fälle mit qualitativer Interaktion gab (signifikante Effektschätzer in einzelnen Subgruppen, die in unterschiedliche Richtung zeigen). Insgesamt ergaben die Ergebnisse der Subgruppenanalysen somit ein homogenes Bild und es lagen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor.

Fazit: Die Prüfung von Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation gab im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass, an der externen Validität der Studie zu zweifeln.

**Statistische Signifikanz** („Normalerweise ist für den Grad der statistischen Signifikanz ein Niveau deutlich besser als das 5%-Niveau nötig“)

Der relevante Wirksamkeitseffekt ist für den betrachteten ko-primären Endpunkt Gesamtüberleben in der FAS-Population zur konfirmatorischen Datenanalyse vom 24. April 2018 statistisch signifikant. Das zweiseitige Signifikanzniveau von 5% wird für den entscheidenden Endpunkt Gesamtüberleben unterschritten (wie auch in den Analysen zum ko-primären Endpunkt progressionsfreies Überleben [Prüfarzt-basiert] sowie der Dauer des objektiven Ansprechens [Prüfarzt-basiert] zur konfirmatorischen Datenanalyse vom 24. April 2018).

**Klinische Relevanz** („Endpunkte müssen ein patientenrelevantes Ereignis beschreiben“)

Der Wirksamkeitseffekt ist für den betrachteten ko-primären Endpunkt OS klinisch relevant (siehe Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1.1). Die statistisch signifikante 30%ige Reduktion des Sterberisikos der FAS-Population (stratifizierte Analyse) in der konfirmatorischen Datenanalyse vom 24. April 2018 stellt eine deutliche Verbesserung im Vergleich zur Behandlung mit Placebo + CE dar.

Hervorzuheben sind auch die beobachteten positiven Effekte in der konfirmatorischen Datenanalyse vom 24. April 2018 von Atezolizumab + CE bezogen auf das Prüfarzt-basierte PFS (Risikoreduktion um 23% [FAS-Population] und die Dauer des objektiven Ansprechens (Tumorbeurteilung des Prüfarztes, Risikoreduktion um 27% [FAS-Population]). Die Effektschätzer in diesen Endpunkten sind statistisch signifikant. Diese Verbesserung um 23 – 30% gegenüber dem Vergleichsarm ist eine patientenrelevante Verbesserung (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).

### **Datenqualität**

Die Qualität der Studiendaten ist gemäß der Kriterien der ICH E6 Guidelines for Good Clinical Practice sichergestellt (105).

Die erfolgte Zulassung seitens FDA und EMA ist eine Bestätigung für die hohen Standards, die Roche bei der Datenqualität seiner Studien anlegt.

### **Interne Konsistenz („A. Ähnliche Effekte zeigen sich in verschiedenen vordefinierten Subgruppen, B. Alle relevanten Endpunkte haben ähnliche Ergebnisse“)**

In der Gesamtschau kann nach eingehender statistischer und medizinischer Betrachtung für keine der vordefinierten Subgruppen bzw. Kategorien einer Subgruppe von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen werden. Es ergab sich keine Subgruppe, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit und/oder Veränderung der Lebensqualität aufwies. Entsprechend wurde bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert. Subgruppen wurden ausführlich in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 diskutiert.

Für das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben sowie für die Dauer des objektiven Ansprechens liegen statistisch signifikante Vorteile im Vergleich zu der zVT (Placebo + Carboplatin + Etoposid) in einer über diese Endpunkte vergleichbaren, konsistenten Größenordnung vor.

Die interne Konsistenz ist damit aufgrund der ähnlichen Effekte in verschiedenen vordefinierten Subgruppen sowie der ähnlichen Ergebnisse der relevanten Wirksamkeitsendpunkte gegeben.

### **Effekte der Studienzentren („Keines der Studienzentren soll die Gesamtergebnisse dominieren, weder hinsichtlich der Anzahl der Patienten noch hinsichtlich der Effektgröße“)**

Die Studie IMpower133 wurde weltweit in den Regionen Europa, Amerika und Asien-Pazifik oder Australien durchgeführt. Da erstere Region dem deutschen Versorgungskontext am meisten ähnelt, wurden alle Zentren zu diesen drei vordefinierten übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt und auf eine Subgruppenanalyse bezüglich Zentren und Länder verzichtet.

Die regionalen Einheiten waren Bestandteil der statistischen Analysemodelle, sodass für mögliche Effekte, die auf die Variable „Region“ zurückzuführen sind, korrigiert wurde. Bei den Interaktionstests gab es keine qualitativen Einflüsse auf die Effekte (siehe 4.3.1.3.2).

**Hypothesen-Plausibilität („Die getestete Hypothese ist plausibel“)**

Die Studie IMpower133 ist eine aktiv kontrollierte doppelblinde Studie mit einer Überlegenheitshypothese zu der Standardtherapie Carboplatin und Etoposid. Da in beiden Armen der Therapiestandard als Teil der Medikation eingesetzt wird, ist die medizinische Grundlage der Hypothese plausibel. Die Umsetzung in einer Überlegenheitsstudie gegenüber der Standardbehandlung ist hinsichtlich der Wirksamkeit des neuen Arzneimittels maximal fordernd. Damit ist auch die statistische Umsetzung der medizinischen Hypothese korrekt und plausibel.

**Fazit**

Die vorliegende Studie erfüllt alle Anforderungen aus der „CPMP-Guidance Points to Consider“ um die hinreichende Ergebnissicherheit einer pivotalen Studie in einer Indikation, in der bereits wirksame Basistherapien vorhanden sind, zu erreichen. Die Ergebnissicherheit der Studie IMpower133 ist damit mindestens hinreichend für die Kategorie „Hinweis“.

**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.*

### **Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse und Herleitung des Zusatznutzens**

Das ES-SCLC ist eine sehr aggressive Tumorerkrankung und führt unbehandelt in der Regel nach wenigen Wochen bis Monaten zum Tod (106, 107). Als Option zur Behandlung stehen Patienten derzeit nur wenige Chemotherapien zur Verfügung (69). Das Ansprechen auf diese Therapien liegt zwar bei 60-70% (70), allerdings erleben die meisten Patienten nach dem initialen Ansprechen ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung (108–110).

Seit Zulassung der Standardtherapie mit Platin und Etoposid konnten trotz intensiver Bemühungen bis zur Publikation der Studie IMpower133 keine relevanten Fortschritte erreicht werden. Dies wird indirekt auch durch die Tatsache belegt, dass bei der im Jahr 2018 herausgegebenen, umfangreichen Bearbeitung und Aktualisierung der deutschen S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ die Textpassagen, die sich mit dem SCLC auseinandersetzen, unverändert auf dem Stand des Jahres 2010 sind (69).

Die im vorliegenden Dossier berichtete Evidenz adressiert die Fragestellung: Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens für Atezolizumab + CE zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage, ES-SCLC) im Vergleich zur zVT Placebo + CE zu bewerten?

Methodisch erfolgte die Bewertung von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT, der Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid, auf der Basis eines randomisierten direkten Vergleichs in der Studie IMpower133. Aufgrund des verblindeten randomisierten kontrollierten Studiendesigns erfolgte die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in der Erstlinientherapie des ES-SCLC mit einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene deshalb als niedrig eingeschätzt.

Die Studienpopulation der Studie IMpower133 ist sehr gut vergleichbar mit dem Patientenkollektiv im deutschen Versorgungskontext. Die Studienergebnisse sind aufgrund der definierten Behandlungsstandards in der Studie somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (s. a. Abschnitt 4.3.1.2.1).

Basierend auf den in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aspekten ergibt sich für die Aussagesicherheit der Ergebnisse somit mindestens die Kategorie „Hinweis“.

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden alle in der Studie IMpower133 berichteten Endpunkte aus den patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Analyse vom 24. April 2018 als confirmatorisch und damit als nutzenbewertungsrelevant für alle patientenrelevanten Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit anzusehen. Die Bewertung der Verträglichkeit wurde auf Basis der relevanten und an die EMA übermittelten Datenanalyse vom 24. April 2018 abgeleitet.



Die von der EMA geforderte explorative Analyse zum Gesamtüberleben vom 24. Januar 2019 wurde zur Ableitung des Zusatznutzens nicht verwendet, da diese Analyse nicht konfirmatorisch war.

### Ableitung des Zusatznutzens im Vergleich zu Placebo + CE: Ergebnisse der Zulassungsstudie IMpower133

Aufgrund der hohen Aggressivität und schlechten Prognose des ES-SCLC ist die kurative Behandlung für Patienten kein primäres Therapieziel mehr. Ziel der Behandlung stellt eine effektive Palliation dar, die tumorbedingte Symptome reduzieren, die Lebensqualität erhalten, das Ansprechen und die daraus resultierende Zeit bis zum Progress, sowie die Überlebenszeit verlängern soll.

Tabelle 4-78 fasst das Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid gegenüber der zVT Etoposid + Carboplatin für die genannten Endpunkte zusammen.

Tabelle 4-78: Endpunkte mit relevanten Ergebnissen aus der RCT IMpower133, Gesamte Studiendauer, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Endpunkt (Population)	Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab Kombinationstherapie
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben <i>FAS-Population</i>	HR <sup>a</sup> : 0,70 [0,54; 0,91] p <sup>b</sup> =0,0069	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>		
Progressionsfreies Überleben <i>(Prüfarzt-bewertet) –FAS-Population</i>	HR <sup>a</sup> : 0,77 [0,62; 0,96] p <sup>b</sup> =0,0170	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt ORR vor.		
Dauer des objektiven Ansprechens <i>(Prüfarzt-bewertet, unbestätigt) – FAS-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline und objektivem Ansprechen (CR oder PR)</i>	HR <sup>a</sup> : 0,73 [0,57; 0,94] p <sup>b</sup> =0,0125	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<b>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30<sup>c</sup></b>		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe vor. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik.		Kein Zusatznutzen

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

Endpunkt (Population)	Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab Kombinationstherapie
<b>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13</b>		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Symptomskalen Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen (Brust), Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere), Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie und Alopezie vor. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik.		Kein Zusatznutzen
<b>Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS</b>		
Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte nicht zu einer Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands.		Kein Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30</b>		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zum globalen Gesundheitsstatus, zur Rollenfunktion, zur körperlichen Funktion, zur emotionalen Funktion und zur kognitiven Funktion vor.		Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Soziale Funktion	HR <sup>a</sup> : 0,73 [0,54; 0,98], p <sup>b</sup> =0,0381	
Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte nicht zu einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, diese wurde sogar verbessert.		
<b>Verträglichkeit</b>		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Patienten mit UE, Patienten mit UE Grad 3 - 4, Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5 und Patienten mit SUE vor. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte nicht zu einer Verschlechterung der Verträglichkeit <sup>e</sup> .		Kein Zusatznutzen <sup>e</sup>
Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE (SAF-Population)	HR <sup>d</sup> : 3,42 [1,38; 8,48], p <sup>b</sup> =0,0047	
<b>Zusatznutzen insgesamt</b>		<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>

Endpunkt (Population)	Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab Kombinationstherapie
<p>a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Therapiebeginn</p> <p>b: Log-Rank-Test</p> <p>c: Bei dem im Fragebogen verwendeten Item “Finanzielle Schwierigkeiten” handelt es sich nicht um ein klinisches Symptom, daher wird es nicht zur Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität herangezogen</p> <p>d: Unstratifizierte Analyse</p> <p>e: Siehe dazu Diskussion in Abschnitt 4.3.1.3.1.4</p> <p>CE: Carboplatin und Etoposid; CR: Vollständiges Ansprechen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; 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 Cancer Module 13; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PR: Partielles Ansprechen; SAF: Safety analysis set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Aus den in Tabelle 4-78 dargestellten Vorteilen ergibt sich ein klinisch hoch relevanter Zusatznutzen der Kombinationsbehandlung mit Atezolizumab + CE für die gesamte Population von Patienten mit ES-SCLC:

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten, dargestellt durch den Studienendpunkt Gesamtüberleben, ist von unmittelbarer Patientenrelevanz bei einer Erkrankung, bei der es – wie beim ES-SCLC – keine Perspektive auf eine Heilung gibt. Die Mortalität wird in klinischen Studien direkt durch den Endpunkt **Gesamtüberleben** gemessen.

In der Studie IMpower133 ergab sich für die Patienten, welche mit Atezolizumab + CE behandelt wurden, eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 30% (HR [95%-KI]: 0,70 [0,54; 0,91], p-Wert=0,0069) im Vergleich zu Patienten im Placebo + CE-Arm. In der Studie IMpower133 lag die Gesamtüberlebenszeit unter dem aktuellen Therapiestandard mit Carboplatin und Etoposid bei 10,3 Monaten (95%-KI: [9,3; 11,3]) und war vergleichbar mit der 2009 publizierten Phase III-Studie (111) sowie mit anderen publizierten medianen Überlebensdaten für diese Kombination (112). Unter Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid lag die mediane Überlebenszeit zum konfirmatorischen Analysezeitpunkt (24. April 2018) bei 12,3 Monaten (95%-KI: [10,8; 15,9]). Dies stellt unter Berücksichtigung des enorm hohen medizinischen Bedarfs in dieser Indikation einen sehr wichtigen Therapiefortschritt dar.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse zum **Gesamtüberleben** aus der Studie IMpower133, dass die zusätzliche Verabreichung von Atezolizumab zur Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid für Patienten einen klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich des

Gesamtüberlebens bietet, der sich gegenüber dem reinen Chemotherapiearm signifikant nachweisen lässt. Dieser Mehrwert lässt sich als **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** quantifizieren.

### ***Morbidität***

#### *Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt-basiert)*

Für Patienten der Zielpopulation im vorliegenden Dossier ist eine kurative Therapie nicht indiziert, da eine Heilung nicht mehr zu erwarten ist. Im Vordergrund der Therapie steht daher ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression (69, 70). Durch eine Verzögerung der Verschlechterung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität ist die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unmittelbar patientenrelevant. Darüber hinaus wird infolge einer Progression eine Umstellung der Therapie erforderlich, welche wiederum das Risiko von Nebenwirkungen und Folgekomplikationen birgt.

In der Studie IMpower133 hatten Patienten im Atezolizumab + CE-Arm, verglichen mit Patienten im Placebo + CE-Arm, ein um 23% signifikant reduziertes Risiko, einen Progress zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,77 [0,62; 0,96], p-Wert=0,0170). Insgesamt lag das mediane progressionsfreie Überleben im Atezolizumab + CE Arm bei 5,2 Monaten (95%-KI: [4,4; 5,6]), im Placebo + CE-Arm hingegen bei 4,3 Monaten (95%-KI: [4,2; 4,5]).

In Bezug auf das progressionsfreie Überleben als Indikator für die Linderung der Erkrankung stellen die Resultate eine bisher nicht erreichte Verbesserung dar und es liegt somit insgesamt ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** vor.

#### *Tumorsprechen*

Das Ansprechen des Tumors auf die Therapie und insbesondere die Dauer des objektiven Ansprechens sind in vielen Indikationen (so auch beim SCLC) mit einem direkten Nutzen für den Patienten verbunden. Der Nutzen eines schnellen und langen Ansprechens zeigt sich in der Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome oder in einem Hinauszögern von Folgetherapien mit zusätzlichen Nebenwirkungen. Des Weiteren wird die Tumorschrumpfung auch von den Patienten direkt als positiv empfunden (69, 70).

In der Studie IMpower133 sprachen etwa drei Viertel der Patienten in beiden Studienarmen auf die Therapie an (74,1% [Atezolizumab + CE] vs. 76,7% [Placebo + CE]).

Im Gegensatz zur Therapie mit Placebo + CE zeigte sich im Atezolizumab + CE jedoch eine um einen Monat längere Dauer des objektiven Ansprechens verglichen zum Kontrollarm (4,1 [3,5; 4,2] vs. 3,1 [2,9; 3,9] Monate). Insgesamt haben Patienten mit objektivem Ansprechen im Atezolizumab + CE-Arm gegenüber Patienten im Placebo + CE-Arm ein um 27% signifikant reduziertes Risiko, eine frühzeitige Tumorprogression zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,73 [0,57; 0,94], p-Wert=0,0125).

In Bezug auf die Dauer des objektiven Ansprechens liegt damit insgesamt ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** vor.

### *Symptomatik und Gesundheitszustand*

Unter einer Krebstherapie kann es zur Verschlechterung von Symptomen kommen. Das ist insbesondere in einem palliativen Setting wie beim ES-SCLC der Fall. Metastasen des SCLC treten vor allem in Leber, Knochen, Gehirn, Lunge und Nebennieren auf (35). Solche Metastasen können ein breites Spektrum an Symptomen verursachen. Die Symptome beim SCLC unterscheiden sich grundsätzlich nicht von denen des NSCLC (36). Typisch sind Symptome wie Dyspnoe, Dysphagie, Schmerzen, Fatigue (Erschöpfung) und Appetitlosigkeit, die ein Resultat des Auftretens von Metastasen sein können, aber auch die allgemeine Beeinträchtigung des Patienten durch die fortgeschrittene Tumorerkrankung, die Therapie oder die psychische Reaktion darauf widerspiegeln. Das Erfassen entsprechender Symptome ist daher sowohl ein wichtiges Instrument zur Einschätzung einer durch die Therapie erreichten Kontrolle der Symptomatik als auch zur Erhebung von therapiebedingten Beeinträchtigungen. Im Falle einer „Add-on-Therapie“ ist es daher von besonderem Stellenwert, wenn trotz Zugabe eines aktiven Wirkstoffs zur Standardtherapie keine Nachteile hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für die behandelten Patienten auftreten.

Die Rücklaufquoten der Fragebögen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS waren in beiden Studienarmen bei EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und bei der EQ-5D VAS bis einschließlich Woche 72 jeweils >70% (durchschnittlich 86,4%, 85,6% und 88,8%). Somit sind valide Aussagen zur Symptomatik möglich.

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

In der Studie IMpower133 wurde in keiner Symptomskala des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Trotz der Add-on-Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CE ergaben sich keine signifikanten Nachteile in der Symptomatik, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30. Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da die Patienten von einer Wirksamkeitsverstärkung durch die Kombinationstherapie mit Atezolizumab profitieren können, ohne zusätzliche Symptome wahrnehmen zu müssen.

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

In der Studie IMpower133 wurde in keiner Symptomskala des EORTC QLQ-LC13 für die Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Trotz der Add-on-Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CE ergeben sich keine signifikanten Nachteile in der Symptomatik, gemessen mit dem EORTC QLQ-LC13. Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da die Patienten von einer Wirksamkeitsverstärkung durch die Kombinationstherapie mit Atezolizumab profitieren können, ohne zusätzliche Symptome wahrnehmen zu müssen.

Die zusätzliche Gabe des aktiven Wirkstoffs Atezolizumab führte nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik. In Bezug auf die Symptomatik ist damit **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

### Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte der EQ-5D VAS wurde in der Studie IMpower133 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Trotz der Add-on-Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CE ergaben sich keine signifikanten Nachteile bezüglich des subjektiven Gesundheitszustands der Patienten, gemessen mit der EQ-5D VAS. Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da die Patienten von einer Wirksamkeitsverstärkung durch die Kombinationstherapie mit Atezolizumab profitieren können, ohne Verschlechterungen in deren Gesundheitszustand wahrnehmen zu müssen.

Die zusätzliche Gabe des aktiven Wirkstoffs Atezolizumab führte nicht zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands. In Bezug auf den Gesundheitszustand ist damit **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

### *Fazit Morbidität*

In der Gesamtschau liegt damit in der Dimension **Morbidität** ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** vor.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30*

In der palliativen Onkologie ist der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eines der wichtigsten Therapieziele: Direkt von den Patienten berichtete Veränderungen des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sind patientenrelevante therapeutische Effekte. Auch das IQWiG erkennt in seinem Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung“ an (11). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten sollte durch eine Behandlung nicht verschlechtert und in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst und operationalisiert werden (44, 45).

Die Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-C30, war in beiden Studienarmen bis einschließlich Woche 72 sehr hoch ( $>70\%$ ), sodass valide Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität möglich sind.

In der Studie IMpower133 zeigte sich ein signifikanter Vorteil in der Lebensqualitätsdimension „Soziale Funktion“ zugunsten von Atezolizumab + CE (HR [95%-KI]: 0,73 [0,54; 0,98], p-Wert=0,0381). Unter Berücksichtigung der Therapiephase, in welcher sich Patienten in der Indikation ES-SCLC befinden, ist die leichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Therapie mit Atezolizumab + CE ein relevantes und zu berücksichtigendes Ergebnis. Alle weiteren Funktionsskalen und der globale Gesundheitsstatus waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Trotz der zusätzlichen Gabe von Atezolizumab wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht verschlechtert, sondern aufrechterhalten und in Bezug auf die soziale Funktion sogar verbessert. Für die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ergibt sich damit

ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** aufgrund der statistisch signifikanten Effekte auf die soziale Funktion.

### **Verträglichkeit**

Atezolizumab wurde seit Mai 2011 an mehr als 67.000 Patienten (bei 21.117 Patienten im Rahmen von klinischen Studien und bei 46.699 Patienten außerhalb von klinischen Studien) eingesetzt (113). In der Studie IMpower133 traten keine bislang unbekanntenen Sicherheitssignale im Zusammenhang mit der kombinierten Verabreichung von Atezolizumab + CE auf.

Die Ableitung des Zusatznutzens im Endpunkt Verträglichkeit basiert sowohl auf der statistischen Analyse der Studienergebnisse als auch auf der medizinischen Einordnung und Patientenrelevanz dieser Ergebnisse. Prinzipiell ist hervorzuheben, dass trotz Zugabe eines aktiven Wirkstoffs, Atezolizumab, zu der Standard-Chemotherapie für sechs der sieben Hauptanalysen der Verträglichkeit (UE, UE Grad 3 – 4, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5 und SUE) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen vorliegen. Die Verträglichkeit wurde insbesondere bei den schweren und schwerwiegenden UE-Kategorien durch die Hinzugabe von Atezolizumab nicht verschlechtert. Einzig für UE, die zum Behandlungsabbruch führten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + CE (HR [95%-KI]: 3,42 [1,38; 8,48]; p-Wert=0,0047). Grundsätzlich hat dieser Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen SCLC dann eine relevante Bedeutung, wenn ein Behandlungsabbruch der (gesamten) Medikation vorliegt, da dieser mit einer Umstellung auf ein neues Therapiekonzept einhergeht und es in vielen Fällen für die betroffenen Patienten nur noch begrenzt lebensverlängernde Therapieoptionen gibt. Ein Therapieabbruch der gesamten Studienmedikation wurde bei einer zwischen den Armen vergleichbaren und geringen Anzahl von Patienten (Atezolizumab + CE-Arm: 4 Patienten vs. Placebo + CE-Arm: 1 Patient) erforderlich. Hatten die Patienten der Studie hingegen nur die zusätzliche Therapie mit Atezolizumab oder Placebo abgebrochen, was bei einem Großteil der Patienten mit Therapieabbruch auf Grund von UE der Fall war, erhielten sie die Standard-Chemotherapie weiter. Bei diesen Patienten musste folglich auf kein vom Standard abweichendes neues Therapiekonzept umgestellt werden und es lässt sich kein Nachteil gegenüber dem Kontrollarm feststellen.

Die detaillierte Analyse der UE, die zum Behandlungsabbruch führten (22 im Atezolizumab + CE-Arm vs. 6 im Placebo + CE-Arm), zeigt weder unerwartete Sicherheitssignale noch ein Ungleichgewicht bei UE, die zu Therapieabbruch führten und SUE, die zu Therapieabbruch führten. Kein immunvermitteltes UE führte im Atezolizumab + CE-Arm zum Behandlungsabbruch. Es war auffallend, dass IRR Hauptursache für das statistisch signifikant unterschiedliche Auftreten des Endpunkts Therapieabbruch aufgrund von UE darstellten (Tabelle 4-91). IRR oder UE, die dem Symptomkomplex IRR zuzuordnen sind, führten bei 6 von 22 Patienten im Atezolizumab + CE-Arm vs. 0 von 6 Patienten im Placebo + CE-Arm zu einem Therapieabbruch. Es ist darauf hinzuweisen, dass IRR typische Begleiterscheinungen von Antikörpertherapien sind, die sich unmittelbar aus deren Wirkmechanismus ableiten.

Aufgrund ihres im Studienverlauf vorrangig frühen Auftretens beeinflussen sie zudem das HR zuungunsten der Atezolizumab + CE-Therapie. Da IRR gut behandelbar sind, erwartete UE einer Antikörpertherapie darstellen und alle in der Studie IMpower133 aufgetretenen IRR den Schweregraden 1 – 3 zuzuordnen, reversibel sowie ohne Folgeschäden waren, stellen sie kein bedenkliches Sicherheitsrisiko der Atezolizumab + CE-Therapie dar.

Insgesamt ergibt sich damit in der Dimension Verträglichkeit **kein Zusatznutzen**.

### **Fazit zum Zusatznutzen der Erstlinienbehandlung von ES-SCLC Patienten mit Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid**

Aus den genannten Vorteilen ergibt sich ein klinisch hoch relevanter Zusatznutzen der Kombinationsbehandlung von Atezolizumab + CE für die gesamte Population von Patienten mit ES-SCLC.

Die Daten aus der Studie IMpower133 zeigen einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von Patienten, der sich in einer 30%igen Verringerung des Sterberisikos unter der zusätzlichen Gabe von Atezolizumab in Kombination mit der Standard-Chemotherapie aus Carboplatin und Etoposid zeigt.

In der Dimension Morbidität fand sich ein signifikanter Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens. Insgesamt hatten Patienten im Atezolizumab + CE Arm, verglichen mit Patienten im Placebo + CE-Arm, ein um 23% reduziertes Risiko, einen frühzeitigen Progress zu erleiden. Des Weiteren sprachen Patienten im Atezolizumab + CE Arm signifikant länger als im Placebo + CE-Arm auf die Therapie an.

Bezüglich der Symptomatik, erhoben mit den Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS, konnten weder signifikante Vorteile noch Nachteile unter der Therapie mit Atezolizumab + CE gegenüber der Therapie mit Placebo + CE festgestellt werden. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CE führte somit insgesamt nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik und des subjektiven Gesundheitszustands.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie IMpower133 anhand des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Sie wurde trotz zusätzlicher Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CE nicht verschlechtert, sondern aufrechterhalten. In Bezug auf die soziale Funktion war die Lebensqualität sogar verbessert: Ein signifikanter Vorteil lag in der Lebensqualitätsdimension „soziale Funktion“ vor, alle weiteren Funktionsskalen und der globale Gesundheitsstatus waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Unter Berücksichtigung der Therapiephase, in welcher sich ES-SCLC Patienten befinden, ist die leichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Therapie mit Atezolizumab + CE ein relevantes und zu berücksichtigendes Ergebnis.

In der Dimension Verträglichkeit ist ein Zusatznutzen gegenüber der alleinigen Chemotherapie nicht zu erwarten, da die Patienten im Interventionsarm, zusätzlich zur Chemotherapie, Atezolizumab erhielten. Bemerkenswert ist, dass die zusätzliche Behandlung mit Atezolizumab nicht zu Unterschieden in den Gesamt-UE, schweren UE,



schwerwiegenden UE und Todesfällen aufgrund von UE führte. Der einzige statistisch signifikante Nachteil ergab sich beim Endpunkt Behandlungsabbruch wegen UE. Eine differenzierte Betrachtung zeigt aber, dass die Abbrüche überwiegend die Behandlung mit Atezolizumab bzw. Placebo betrafen; die Abbruchraten der Chemotherapie waren auf sehr niedrigem Niveau vergleichbar, und die Gründe für den Abbruch der Behandlung mit Atezolizumab waren zum größten Teil komplett reversible Infusionsreaktionen. Somit ergibt sich in der Dimension Verträglichkeit kein patientenrelevanter Nachteil.

Subgruppenanalysen ergaben für keinen der Endpunkte mit einem signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Hinweise auf eine Effektmodifikation, sodass der Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation im gegenständlichen Anwendungsgebiet festzustellen ist.

In der Gesamtschau leitet sich der Zusatznutzen der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid gegenüber der alleinigen Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid aus folgenden Ergebnissen ab:

- (Mindestens) Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** im **Gesamtüberleben**, aufgrund klinisch relevanter und signifikanter Vorteile
- (Mindestens) Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** in der **Morbidität**
- (Mindestens) Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** in der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität**
- **Kein Zusatznutzen** in der **Verträglichkeit**

Insgesamt ergibt sich für die gesamte Zielpopulation unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Evidenz mindestens ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid gegenüber der zVT Etoposid plus Carboplatin.

Die Ergebnisse der IMpower133 werden von den nationalen sowie internationalen Fachgesellschaften als bahnbrechend angesehen und haben infolgedessen zu einem beschleunigten Zulassungsverfahren („Priority Review“) in den Vereinigten Staaten von Amerika geführt (Zulassung durch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA am 18. März 2019) (114).

Das IMpower133-Regime stellt den neuen Goldstandard in der Behandlung des ES-SCLC dar, da es bei einem günstigen Verträglichkeitsprofil die Lebensqualität der Patienten leicht verbessert und zu einer Verringerung des Sterberisikos um 30% führt. Dies wird auch durch die rasche Aufnahme in die Therapieempfehlung der NCCN-Leitlinie bestätigt: Bereits mit der Version 1.2019 (vom 10. Oktober 2018, d. h. etwa 2 Wochen nach Publikation der Ergebnisse und 5 Monate vor der erwarteten Zulassung durch die FDA) wurde die Kombination von Atezolizumab mit CE als präferiertes Regime (Kategorie 1) in die Leitlinie

aufgenommen (70). Es ist davon auszugehen, dass sich nach erfolgter EMA-Zulassung das IMpower133-Schema auch in der EU rasch als neuer Therapiestandard etablieren wird.

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

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

Tabelle 4-79: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung.	Beträchtlich
ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage	

#### **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) 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>14</sup>, Molenberghs 2010<sup>15</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>16</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>17</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>14</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>15</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>16</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>17</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
IMpower133	Studienberichte globale Studie (September 2018 und Juni 2019) und Studienberichte China-Erweiterungskohorte (53, 96–98)
	Studienregistereinträge (91–95); aus CENTRAL: (88–90)
	Studienpublikation (87)
	Zusatzauswertungen (68)

#### 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2018-B-259; [Atezolizumab zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium „Extensive Stage“ (ES-SCLC)]; 14.03.2019.
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2019. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021700>. [aufgerufen 18.09.2019].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2015-B-173; [Atezolizumab (MPDL3280A) zur Erstlinientherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms]; 08.04.2016.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Das Fünfte Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988. BGB1. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom

6. Mai 2019 (BGBl. I S. 646) geändert worden ist. Stand: 03.2019. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb\\_5/SGB\\_5.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/SGB_5.pdf). [aufgerufen 29.07.2019].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 08.2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1777/VerfO\\_2018-08-16\\_iK-2019-03-06.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1777/VerfO_2018-08-16_iK-2019-03-06.pdf). [aufgerufen 29.07.2019].
  6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) 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. Stand: 05.2017. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>. [aufgerufen 29.07.2019].
  7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf). [aufgerufen 23.08.2019].
  8. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4):451–5.
  9. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: EMA/CHMP/205/95 Rev.5; Stand: 09.2017. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf). [aufgerufen 29.07.2019].
  10. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry. Stand: 12.2018. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [aufgerufen 29.07.2019].
  11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Rapid Report Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80; Auftrag: A10-05; Version: 1.1; Stand: 11.2011. URL: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Version\\_1-1\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf). [aufgerufen 23.08.2019].
  12. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2):228–47.
  13. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. *J Clin Oncol* 2015; 33(9):1008–14.
  14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 vom 26.11.2010. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g->

- ba/copy\_of\_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf.  
[aufgerufen 29.07.2019].
15. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3):205–16.
  16. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol* 2003; 21(7):1404–11.
  17. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(13):2946–54.
  18. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: Often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol* 2009; 20(3):460–4.
  19. Sencan O, Buyukcelik A, Yalcin B, Boruban MC, Akbulut H, Demirkazik A et al. The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2008; 17(1):26–32.
  20. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P et al. Patient relevant endpoints in oncology: Current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Econ Rev* 2014; 4(1):2.
  21. Modi S, Panageas KS, Duck ET, Bach A, Weinstock N, Dougherty J et al. Prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life, and expenditures among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(17):3665–73.
  22. Shin DB, Bang S-M, Park SH, Kang HG, Jue JI, Han SH et al. Correlation of quality of life with tumor response in patients receiving palliative chemotherapy for advanced gastrointestinal tumors. *Med Oncol* 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 TSK, Saijo N, Thongprasert S, Yang JCH et al. Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line gefitinib: Post hoc analyses from the IPASS study. *Lung Cancer* 2013; 81(2):280–7.
  25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V Vandetanib: IQWiG Bericht Nr. 134, veröffentlicht am 15. Juni 2012 Vorgangsnummer 2012-03-15-D-030 vom 05.07.2012. [aufgerufen 01.08.2019].
  26. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013 (Band 2):

- Eine Standortbestimmung. Stand: 08.2013. URL: [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehenutzenbewertung/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehenutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf). [aufgerufen 01.08.2019].
27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V Axitinib: IQWiG Bericht Nr. 149, veröffentlicht am 2. Januar 2013 Vorgangsnummer 2012-10-01-D-039 vom 22.01.2013. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehenutzenbewertung/axitinib/axitinib/axitinib-dgho-stellungnahme-20130122.pdf>. [aufgerufen 01.08.2019].
  28. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5):365–76.
  29. Bjordal K, Graeff A de, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. *EORTC Quality of Life Group. Eur J Cancer* 2000; 36(14):1796–807.
  30. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Grønvold M, Curran D, Bottomley A. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*: Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>. [aufgerufen 01.08.2019].
  31. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1):139–44.
  32. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: A modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *EORTC Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer* 1994; 30A(5):635–42.
  33. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol* 2011; 29(1):89–96.
  34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A12-15 - (Crizotinib): IQWiG-Berichte – Nr. 162; Auftrag: A13-13; Version: 1.0; Stand: 04.2013. 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). [aufgerufen 01.08.2019].
  35. Nakazawa K, Kurishima K, Tamura T, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H et al. Specific organ metastases and survival in small cell lung cancer. *Oncol Lett* 2012; 4(4):617–20.
  36. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC): Leitlinie C34.90. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur

- Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.  
Stand: 04.2017. URL:  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc>.  
[aufgerufen 23.08.2019].
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).  
Dossierbewertung Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte  
- Nr. 151; Auftrag: A12-15; Version: 1.0; Stand: 02.2013. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13\\_A12-15\\_Crizotinib\\_Nutzenbewertung%20C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf). [aufgerufen 01.08.2019].
  38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).  
Dossierbewertung Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte –  
Nr. 206; Auftrag: A13-41; Version: 1.0; Stand: 02.2014. 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). [aufgerufen 01.08.2019].
  39. EuroQol Research Foundation, van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide: Basic  
information on how to use the EQ-5D-5L instrument Version 2.1. Stand: 04.2015. URL:  
<https://euroqol.org/docs/EQ-5D-5L-User-Guide.pdf>. [aufgerufen 30.07.2019].
  40. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J et al. Health-  
related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A  
prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol* 2013;  
8(8):997–1003.
  41. Erbaycu AE, Goksel T, Eser E, Gursul K, Basarik B, Oz A et al. The Assessment of the  
Effect of Changes in Lung Cancer Follow-up Period on the Quality of Life Using EQ-  
5D Questionnaire and Follow Data (AKAYAK-1 Multicenter Project). *UHOD* 2018;  
28(1):1–10.
  42. Eser S, Göksel T, Erbaycu AE, Baydur H, Başarık B, Yanık AÖ et al. Comparison of  
generic and lung cancer-specific quality of life instruments for predictive ability of  
survival in patients with advanced lung cancer. *Springerplus* 2016; 5(1):1833.
  43. Pickard AS, Wilke CT, Lin H-W, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies  
of cancer. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(5):365–84.
  44. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Patient-Reported  
Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims.  
Stand: 12.2009. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>. [aufgerufen 23.08.2019].
  45. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human  
Use (CPMP): Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related  
quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products.  
EMA/CHMP/EWP/139391/2004; Stand: 07.2005. URL:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-healthrelated-quality-life-hrql-measures-evaluation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-healthrelated-quality-life-hrql-measures-evaluation_en.pdf).  
[aufgerufen 12.04.2019].



46. Smith AB, Cocks K, Parry D, Taylor M. Reporting of health-related quality of life (HRQOL) data in oncology trials: A comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (EORTC QLQ-C30) and the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). *Qual Life Res* 2014; 23(3):971–6.
47. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9:106.
48. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC cancer* 2011; 11:353.
49. Maisey NR, Norman A, Watson M, Allen MJ, Hill ME, Cunningham D. Baseline quality of life predicts survival in patients with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 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 MJ, Coens C, van Steen K, Welnicka-Jaskiewicz M et al. Health-related quality of life parameters as prognostic factors in a nonmetastatic breast cancer population: An international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22(16):3381–8.
52. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Version 4.03; Stand: 06.2010. URL: [https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf). [aufgerufen 01.08.2019].
53. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary CSR Study GO30081, (IMpower133). 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.: Report No. 1084268 September, 2018; 07.09.2018.
54. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Clinical Study Report Addendum GO30081, GO30081: Report Number 1095085, Corrections to Primary CSR 2019.
55. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: An analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 1990; 8(9):1563–74.
56. Ou S-HI, Ziogas A, Zell JA. Prognostic factors for survival in extensive stage small cell lung cancer (ED-SCLC): The importance of smoking history, socioeconomic and marital statuses, and ethnicity. *J Thorac Oncol* 2009; 4(1):37–43.
57. Østerlind K, Andersen PK. Prognostic factors in small cell lung cancer: Multivariate model based on 778 patients treated with chemotherapy with or without irradiation. *Cancer Res* 1986; 46(8):4189–94.

58. Shinkai T, Sakurai M, Eguchi K, Sasaki Y, Tamura T, Fujiwara Y et al. Prognostic factors in small cell lung cancer: Multivariate analysis in the National Cancer Center Hospital (Japan). *Jpn J Clin Oncol* 1989; 19(2):135–41.
59. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, Thiriaux J, Libert P, Sergysels R et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: Analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer* 2000; 89(3):523–33.
60. Spiegelman D, Maurer LH, Ware JH, Perry MC, Chahinian AP, Comis R et al. Prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung: An analysis of 1,521 patients. *J Clin Oncol* 1989; 7(3):344–54.
61. Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebø U, Kaasa S, Hatlevoll R, Aamdal S. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: Results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up. *Lung Cancer* 2003; 39(3):303–13.
62. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics: Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics (CPMP/ICH/379/95); Stand: 03.1994. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf). [aufgerufen 12.04.2019].
63. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Questions and Answers. Stand: 02.2012. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM189544.pdf>. [aufgerufen 12.04.2019].
64. Kraywinkel K, Barnes B. Epidemiologie des kleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Onkologe (Berl)* 2017; 23(5):334–9.
65. Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014: 11. Ausgabe. 2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?) [aufgerufen 12.08.2019].
66. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer* 2015; 90(3):528–33.
67. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 9. Statistical Principles for Clinical Trials: Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96), Stand: 09.1998. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf). [aufgerufen 12.04.2019].
68. Roche Pharma AG. Zusätzliche Analysen zur IMpower133 Studie; 2019.
69. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0., AWMF-

- Registernummer: 020/007OL. Stand: 02.2018. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL\\_Lunge nkarzinom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lunge nkarzinom_Langversion_1.0.pdf). [aufgerufen 16.08.2019].
70. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Small Cell Lung Cancer: Version 2.2019. Stand: 08.2019. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sclc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf). [aufgerufen 27.08.2019].
  71. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6):649–55.
  72. Ott PA, Elez E, Hirt S, Kim DW, Morosky A, Saraf S et al. Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017; 35(34):3823–9.
  73. Gadgeel SM, Pennell NA, Fidler MJ, Halmos B, Bonomi P, Stevenson J et al. Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab in Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC). *J Thorac Oncol* 2018; 13(9):1393–9.
  74. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 5 (R1) Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data: Note for Guidance on ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data (CHMP/ICH/289/95); Stand: 09:1998. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-5-r1-ethnic-factors-acceptability-foreign-clinical-data-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-5-r1-ethnic-factors-acceptability-foreign-clinical-data-step-5_en.pdf). [aufgerufen 05.07.2019].
  75. Food and Drug Administration (FDA). Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials: Guidane for Industry and Food and Drug Administration Staff. Stand: 10.2016. URL: <https://www.fda.gov/media/75453/download>. [aufgerufen 05.07.2019].
  76. Peng L, Wu Y-L. Immunotherapy in the Asiatic population: Any differences from Caucasian population? *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 13):S1482-S1493.
  77. Hu J, Wang Y, Zhang Y, Yu Y, Chen H, Liu K et al. Comprehensive genomic profiling of small cell lung cancer in Chinese patients and the implications for therapeutic potential. *Cancer Med* 2019; 8(9):4338–47.
  78. Sun Y, Ren Y, Fang Z, Li C, Fang R, Gao B et al. Lung adenocarcinoma from East Asian never-smokers is a disease largely defined by targetable oncogenic mutant kinases. *J Clin Oncol* 2010; 28(30):4616–20.
  79. F. Hoffmann-La Roche Ltd. PROTOCOL - 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: PROTOCOL NUMBER: GO30081; VERSION NUMBER 7; 06.03.2019.
  80. Boffetta P, Pershagen G, Jöckel KH, Forastiere F, Gaborieau V, Heinrich J et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: A multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(8):697–701.

81. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(3):300–11.
82. Quan AL, Videtic GMM, Suh JH. Brain metastases in small cell lung cancer. *Oncology (Williston Park, N Y)* 2004; 18(8):961-72; Discussion 974, 979-80, 987.
83. Yu H, Batenchuk C, Badzio A, Boyle TA, Czapiewski P, Chan DC et al. PD-L1 Expression by Two Complementary Diagnostic Assays and mRNA In Situ Hybridization in Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2017; 12(1):110–20.
84. Yasuda Y, Ozasa H, Kim YH. PD-L1 Expression in Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018; 13(3):e40-e41.
85. Takada K, Toyokawa G, Okamoto T, Akamine T, Takamori S, Katsura M et al. An Immunohistochemical Analysis of PD-L1 Protein Expression in Surgically Resected Small Cell Lung Cancer Using Different Antibodies and Criteria. *Anticancer Res* 2016; 36(7):3409–12.
86. F. Hoffmann-La Roche Ltd. PROTOCOL - 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: PROTOCOL NUMBER: GO30081; VERSION NUMBER: 1; 08.12.2015.
87. Horn L, Mansfield AS, Szczyńska A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(23):2220–9.
88. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Clinicaltrials.gov: NCT02763579.: A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC). Stand: 05.2018. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02763579?term=NCT02763579&rank=1>. [aufgerufen 06.08.2019].
89. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: EUCTR2015-004861-97-DE.: A Study of Carboplatin plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 03.2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01804931/full>. [aufgerufen 06.08.2019].
90. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: JPRN-JapicCTI-163303.: A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 03.2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01837387/full>. [aufgerufen 06.08.2019].

91. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Clinicaltrials.gov: NCT02763579.: A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02763579?term=NCT02763579&rank=1>. [aufgerufen 06.08.2019].
92. F. Hoffmann-La Roche Ltd. ICTRP: NCT02763579.: A Phase I/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2019. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02763579>. [aufgerufen 06.08.2019].
93. CHUGAI PHARMACEUTICAL CO. LTD. ICTRP: JPRN-JapicCTI-163303.: A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [IMpower133]. Stand: 07.2019. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163303>. [aufgerufen 06.08.2019].
94. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU-CTR: 2015-004861-97.: A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC) IMpower133. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004861-97/results>. [aufgerufen 06.08.2019].
95. F. Hoffmann-La Roche Ltd. PharmNet.Bund: 2015-004861-97.: A Study of Carboplatin plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. URL: [https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#\\_\\_DEFANCHOR\\_\\_](https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__). [aufgerufen 06.08.2019].
96. F. Hoffmann-La Roche Ltd. TOPLINE RESULTS REPORT FOR STUDY GO30081: Research Report Number: 1095202.; 22.05.2019.
97. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Update CSR Study GO30081 (IMpower133). 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.: Report No. 1096592; 27.06.2019.
98. F. Hoffmann-La Roche Ltd. TOPLINE REPORT FOR STUDY GO30081: Research Report Number: 1093769.; 29.04.2019.
99. DeMets DL, Lan KK. Interim analysis: The alpha spending function approach. *Stat Med* 1994; 13(13-14):1341-52.
100. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C33, C34: Kleinzell. BC: Inzidenz und Mortalität vom 21.08.2018. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC34s\\_G-ICD-10-C33-C34-Kleinzell.-BC-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC34s_G-ICD-10-C33-C34-Kleinzell.-BC-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf). [aufgerufen 31.07.2019].
101. iOMEDICO. Tumorregister Lungenkarzinom: Abschlussauswertung. Stand: 05.2016; [Datenstand 31.01.2016]; 2016.

102. iOMEDICO. Tumour Registry Lung Cancer: Special Report - Cranial irradiation for patients with extensive disease SCLC. Stand 05.2019; [Database lock: 31.01.2016.]; 2019.
103. European Medicines Agency (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Points To Consider On Application With 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study (CHMP/EWP/2330/99); Stand: 05.2001. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf). [aufgerufen 16.04.2019].
104. Windeler J. Externe Validität. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2008; 102(4):253–9.
105. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Guideline for Good Clinical Practice E6(R1): Current Step 4. Stand: 06.1996. URL: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf). [aufgerufen 18.04.2019].
106. Pelayo Alvarez M, Westeel V, Cortés-Jofré M, Bonfill Cosp X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; Oct(4):1-48.
107. Green RA, Humphrey E, Close H, Patno ME. Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. Am J Med 1969; 46(4):516–25.
108. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143(5 Suppl):e400S-e419S.
109. Owonikoko TK, Behera M, Chen Z, Bhimani C, Curran WJ, Khuri FR et al. A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive and refractory small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2012; 7(5):866–72.
110. Postmus PE, Berendsen HH, van Zandwijk N, Splinter TA, Burghouts JT, Bakker W. Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. Eur J Cancer Clin Oncol 1987; 23(9):1409–11.
111. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, Konduri K, Reck M, Szczesna A et al. Phase III Study of Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Etoposide Plus Carboplatin in Chemotherapy-Naive Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2009; 27(28):4787–92.
112. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV et al. Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data. J Clin Oncol 2012; 30(14):1692–8.
113. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) for TECENTRIQ/atezolizumab: Reporting interval: 18 November 2018 to 17 May 2019; [Data lock point (DLP) is 17 May 2019]; 2019.

114. Food and Drug Administration (FDA). Approved Drugs - FDA approves atezolizumab for extensive-stage small cell lung cancer: Pressemitteilung vom 19.03.2019. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-extensive-stage-small-cell-lung-cancer>. [aufgerufen 16.07.2019].

**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):*

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



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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	06.08.2019	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	tecentriq*	19
S2	atezolizumab*	710
S3	MPDL3280a	38
S4	“MPDL 3280a”	3
S5	MPDL-3280a	3
S6	RG-7446	0
S7	RG7446	1
S8	“RG 7446”	0
S9	ro5541267	0
S10	“ro 5541267”	0
S11	ro-5541267	0
S12	1422185-06-5	0
S13	1380723-44-3	0
S14	52CMI0WC3Y	255
S15	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14	733
S16	rtype.exact(« Randomized Controlled Trial »)	486.702
S17	ti,ab,su(randomized)	636.584
S18	ti,ab,su(placebo)	220.168
S19	S16 OR S17 OR S18	897.821
S20	S15 AND S19	127

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

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	06.08.2019	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Suche der Intervention in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	tecentriq* <sup>a</sup>	44
2	atezolizumab* <sup>a</sup>	483
3	MPDL3280a <sup>a</sup>	97
4	“MPDL 3280a” <sup>a</sup>	6
5	MPDL-3280a <sup>a</sup>	6
6	RG-7446 <sup>a</sup>	3
7	RG7446 <sup>a</sup>	5
8	“RG 7446” <sup>a</sup>	3
9	ro5541267 <sup>a</sup>	66
10	“ro 5541267” <sup>a</sup>	0
11	ro-5541267 <sup>a</sup>	0
12	“1422185-06-5” <sup>a</sup>	0
13	“1380723-44-3” <sup>a</sup>	17
14	52CMI0WC3Y <sup>a</sup>	0
15	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 <sup>a</sup>	494
16	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 in „trials“ <sup>a</sup>	486
<sup>a</sup> word variations have been searched		

<b>Datenbankname</b>	Embase®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	06.08.2019	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	tecentriq*	195
S2	atezolizumab*	3.375
S3	MPDL3280a	161
S4	„MPDL 3280a“	485
S5	MPDL-3280a	485
S6	RG-7446	32
S7	RG7446	3
S8	„RG 7446“	32
S9	ro5541267	0
S10	„ro 5541267“	2
S11	ro-5541267	2
S12	1422185-06-5	0
S13	1380723-44-3	3.157
S14	52CMI0WC3Y	0
S15	S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	3.688
S16	ti,ab(random*)	1.446.937
S17	ti,ab,su(placebo*)	447.882
S18	ti,ab(double p/0 blind*)	205.503
S19	S16 OR S17 OR S18	1.708.763
S20	S15 AND S19	727

**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*), 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**

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a> , Basis Search	
Datum der Suche	06.08.2019	
Probesuche	Suchbegriffe [Basic Search]	Treffer
1	(tecentriq) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR SCLC OR bronchial) [condition OR disease]	103
2	(atezolizumab) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR SCLC OR bronchial) [condition OR disease]	103
3	(MPDL3280a) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR SCLC OR bronchial) [condition OR disease]	103
4	("MPDL 3280a") [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR SCLC OR bronchial) [condition OR disease]	103
5	(MPDL-3280a) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR SCLC OR bronchial) [condition OR disease]	103
6	(RG-7446) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR SCLC OR bronchial) [condition OR disease]	103
7	(RG7446) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR SCLC OR bronchial) [condition OR disease]	103
8	("RG 7446") [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR SCLC OR bronchial) [condition OR disease]	103
9	(ro5541267) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR SCLC OR bronchial) [condition OR disease]	19
10	(ro-5541267) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR SCLC OR bronchial) [condition OR disease]	19
11	("ro 5541267") [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR SCLC OR bronchial) [condition OR disease]	19
12	(1422185-06-5) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR SCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
13	(1380723-44-3) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR SCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a> , Basis Search	
<b>Datum der Suche</b>	06.08.2019	
<b>14</b>	(52CMI0WC3Y) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR SCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
<b>15</b>	(ATZ) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR SCLC OR bronchial) [condition OR disease]	2
<b>Finale Suchstrategie</b>	(tecentriq OR atezolizumab OR MPDL3280a OR "MPDL 3280a" OR MPDL-3280a OR RG-7446 OR RG7446 OR "RG 7446" OR ro5541267 OR ro-5541267 OR "ro 5541267" OR ATZ) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR SCLC OR bronchial) [condition OR disease]	<b>105</b>

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

Studienregister	ICTRP	
Internetadresse	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> (Advanced Search)	
Datum der Suche	06.08.2019	
Probesuche	Suchbegriffe	Treffer
1	(tecentriq) [Interventions] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC [Conditions] Recruiting Status is ALL	144 Einträge in 24 Studien
2	(atezolizumab) [Interventions] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC [Conditions] Recruiting Status is ALL	287 Einträge in 106 Studien
3	(MPDL3280a) [Interventions] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora*OR bronch* OR respirator* OR SCLC [Conditions] Recruiting Status is ALL	212 Einträge in 43 Studien
4	(MPDL 3280a) [Interventions] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC [Conditions] Recruiting Status is ALL	0 Einträge in 0 Studien
5	(MPDL-3280a) [Interventions] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC [Conditions] Recruiting Status is ALL	0 Einträge in 0 Studien
6	(RG-7446) [Interventions] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC [Conditions] Recruiting Status is ALL	0 Einträge in 0 Studien
7	(RG7446) [Interventions] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC [Conditions] Recruiting Status is ALL	2 Einträge in 1 Studien
8	(RG 7446) [Interventions] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC [Conditions] Recruiting Status is ALL	0 Einträge in 0 Studien
9	(ro5541267) [Interventions] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC [Conditions] Recruiting Status is ALL	202 Einträge in 30 Studien
10	(ro-5541267) [Interventions] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC [Conditions] Recruiting Status is ALL	0 Einträge in 0 Studien



<b>Studienregister</b>	ICTRP	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> (Advanced Search)	
<b>Datum der Suche</b>	06.08.2019	
<b>11</b>	(ro 5541267) [Interventions] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC [Conditions] Recruiting Status is ALL	0 Einträge in 0 Studien
<b>12</b>	(1422185-06-5) [Interventions] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC [Conditions] Recruiting Status is ALL	0 Einträge in 0 Studien
<b>13</b>	(1380723-44-3) [Interventions] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC [Conditions] Recruiting Status is ALL	43 Einträge in 10 Studien
<b>14</b>	(52CMI0WC3Y) [Interventions] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC [Conditions] Recruiting Status is ALL	0 Einträge in 0 Studien
<b>15</b>	(ATZ) [Interventions] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC [Conditions] Recruiting Status is ALL	7 Einträge in 5 Studien
<b>Finale Suchstrategie</b>	tecentriq OR atezolizumab OR MPDL3280a OR RG7446 OR ro5541267 OR 1380723-44-3 OR ATZ [Interventions] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC [Conditions] Recruiting Status is ALL	305 Einträge in 121 Studien
<b>Treffer</b>	Treffer: 121 Duplikate: 4 <b>Verbleibende Treffer: 117</b>	

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

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	
Datum der Suche	06.08.2019	
Probesuche	Suchbegriffe	Treffer
1	tecentriq AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC)	30
2	atezolizumab AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC)	45
3	MPDL3280a AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC)	27
4	“MPDL 3280a” AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC)	0
5	MPDL-3280a AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC)	0
6	RG-7446 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC)	0
7	RG7446 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC)	0
8	“RG 7446” AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC)	0
9	ro5541267 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC)	31
10	ro-5541267 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC)	0
11	“ro 5541267” AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC)	0
12	1422185-06-5 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC)	0
13	1380723-44-3 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC)	6
14	52CMI0WC3Y AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC)	0
15	ATZ AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC)	1
<b>Finale Suchstrategie</b>	(tecentriq OR atezolizumab OR MPDL3280a OR ro5541267 OR 1380723-44-3 OR ATZ) AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR SCLC)	<b>45</b>

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.08.2019
<b>Suchstrategie</b>	<p><b>Suche in „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“:</b></p> <p>Suche A: tecentriq ODER atezolizumab ODER MPDL3280a  Suche B: MPDL-3280a ODER RG-7446 ODER RG7446  Suche C: ro5541267 ODER ro-5541267 ODER 52CMI0WC3Y  Suche D: MPDL 3280a ODER RG 7446 ODER ro 5541267  Suche E: ATZ</p> <p><b>Suche in „CAS-Number“, „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“:</b></p> <p>Suche F: 1422185-06-5 ODER 1380723-44-3</p>
<b>Treffer</b>	<p>Treffer Suche A: 62  Treffer Suche B: 0  Treffer Suche C: 54  Treffer Suche D: 0  Treffer Suche E: 1  Treffer Suche F: 14  Summe: 131  Duplikate: 68  <b>Verbleibende Treffer: 63</b></p>

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

Zitat	Referenz	Ausschlussgrund
1	NCT02748889 (2018). CENTRAL: Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/nct02748889">https://clinicaltrials.gov/show/nct02748889</a> .	A5: Lediglich ein Patient wurde in die Studie rekrutiert.

#### 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 (exkl. Duplikate)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov	105	104	1
ICTRP	117	115	2
EU-CTR	45	44	1
PharmNet.Bund	63	62	1
Summe	$\Sigma=330$	$\Sigma=325$	$\Sigma=5$

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
[001]	NCT01379469	ClinicalTrials.gov: NCT01379469. Carbamazepine in Severe Liver Disease Due to Alpha-1 Antitrypsin Deficiency [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01379469">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01379469</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A1</b>
[002]	NCT01431326	ClinicalTrials.gov: NCT01431326. Pharmacokinetics of Understudied Drugs Administered to Children Per Standard of Care [online]. Stand: 04.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431326</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A5</b>
[003]	NCT01846416	ClinicalTrials.gov: NCT01846416. A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [FIR] [online]. Stand: 01.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01846416">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01846416</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A5</b>
[004]	NCT01903993	ClinicalTrials.gov: NCT01903993. A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum Therapy - „POPLAR“ [online]. Stand: 10.2018. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903993">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903993</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	<b>A1</b>
[005]	NCT02008227	ClinicalTrials.gov: NCT02008227. A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum-Containing Therapy [online]. Stand: 02.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008227">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008227</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A1</b>
[006]	NCT02013219	ClinicalTrials.gov: NCT02013219. A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 08.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013219</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A1</b>
[007]	NCT02031458	ClinicalTrials.gov: NCT02031458. A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death - Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031458</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A5</b>
[008]	NCT02117167	ClinicalTrials.gov: NCT02117167. SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients [online]. Stand: 02.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117167">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117167</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A1</b>
[009]	NCT02298153	ClinicalTrials.gov: NCT02298153. A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Epacadostat (INCB024360) in Subjects With Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Previously	<b>A5</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Treated Stage IV Urothelial Carcinoma (ECHO-110) [online]. Stand: 12.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298153">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298153</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2017.	
[010]	NCT02314481	ClinicalTrials.gov: NCT02314481. Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratour Heterogeneity [online]. Stand: 02.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314481</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[011]	NCT02366143	ClinicalTrials.gov: NCT02366143. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus (+) Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 05.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366143">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366143</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[012]	NCT02367781	ClinicalTrials.gov: NCT02367781. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus (+) Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin+Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367781</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[013]	NCT02367794	ClinicalTrials.gov: NCT02367794. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin + Paclitaxel or Carboplatin + Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower131] [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367794">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367794</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[014]	NCT02400814	ClinicalTrials.gov: NCT02400814. MPDL3280A and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400814">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400814</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[015]	NCT02403271	ClinicalTrials.gov: NCT02403271. A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors [online]. Stand: 01.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403271">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403271</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[016]	NCT02409342	ClinicalTrials.gov: NCT02409342. A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) + (Pemetrexed or Gemcitabine) in Participants With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower110] [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409342</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[017]	NCT02409355	ClinicalTrials.gov: NCT02409355. A Study of Atezolizumab Compared With Gemcitabine Plus (+) Cisplatin or Carboplatin for PD-L1-Selected Participants With Stage IV Squamous	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower111) [online]. Stand: 02.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409355">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409355</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	
[018]	NCT02463994	ClinicalTrials.gov: NCT02463994. A Pilot Study of MPDL3280A and HIGRT in Metastatic NSCLC [online]. Stand: 02.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02463994">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02463994</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[019]	NCT02486718	ClinicalTrials.gov: NCT02486718. Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer [IMpower010] [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486718">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486718</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[020]	NCT02495636	ClinicalTrials.gov: NCT02495636. Phase 2 Study of MPDL3280A Combined With CDX-1401 in NY-ESO 1 (+) IIIB, IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 06.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02495636">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02495636</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2017.	A5
[021]	NCT02523469	ClinicalTrials.gov: NCT02523469. ALT-803 Plus Nivolumab in Patients With Pretreated, Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523469">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523469</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[022]	NCT02525757	ClinicalTrials.gov: NCT02525757. MPDL3280A With Chemoradiation for Lung Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02525757">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02525757</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[023]	NCT02543645	ClinicalTrials.gov: NCT02543645. A Study of Varlilumab and Atezolizumab in Patients With Advanced Cancer [online]. Stand: 04.2018. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543645">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543645</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A5
[024]	NCT02599454	ClinicalTrials.gov: NCT02599454. Atezolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599454">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599454</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[025]	NCT02630186	ClinicalTrials.gov: NCT02630186. A Phase 1b/2 Study of Safety and Efficacy of Rociletinib in Combination With MPDL3280A in Patients With Advanced or Metastatic EGFR-mutant NSCLC [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630186</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[026]	NCT02655822	ClinicalTrials.gov: NCT02655822. Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CPI-444 Alone and in Combination With Atezolizumab in Advanced Cancers [online]. Stand: 05.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655822">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655822</a>	A1



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	
[027]	NCT02657434	ClinicalTrials.gov: NCT02657434. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Participants Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower 132) [online]. Stand: 05.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657434">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657434</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[028]	NCT02664935	ClinicalTrials.gov: NCT02664935. National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[029]	NCT02666105	ClinicalTrials.gov: NCT02666105. Exemestane in Post-Menopausal Women With NSCLC [online]. Stand: 10.2018. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666105</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A5
[030]	NCT02716038	ClinicalTrials.gov: NCT02716038. Neoadjuvant MPDL3280A, Nab-paclitaxel and Carboplatin (MAC) in NSCLC [online]. Stand: 01.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716038">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716038</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[031]	NCT02748889	ClinicalTrials.gov: NCT02748889. Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02748889">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02748889</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A5 (nur ein Patient wurde in die Studie rekrutiert)
[032]	NCT02813785	ClinicalTrials.gov: NCT02813785. A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813785">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813785</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[033]	NCT02848651	ClinicalTrials.gov: NCT02848651. A Study of Atezolizumab as First-line Monotherapy for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 08.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848651</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[034]	NCT02876510	ClinicalTrials.gov: NCT02876510. ACTolog in Patients With Solid Cancers [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876510">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876510</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[035]	NCT02919449	ClinicalTrials.gov: NCT02919449. Trial of Measles Virotherapy in Combination With Atezolizumab in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 06.2018. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919449">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919449</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A5
[036]	NCT02927301	ClinicalTrials.gov: NCT02927301. A Study of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Resectable Non-	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC3) [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927301">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927301</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	
[037]	NCT02994576	ClinicalTrials.gov: NCT02994576. Atezolizumab as Induction Therapy in Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994576</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[038]	NCT03014648	ClinicalTrials.gov: NCT03014648. Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 10.2018. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014648">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014648</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A5
[039]	NCT03023423	ClinicalTrials.gov: NCT03023423. A Study of Daratumumab in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023423</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[040]	NCT03035890	ClinicalTrials.gov: NCT03035890. Hypofractionated Radiation Therapy to Improve Immunotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2018. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035890</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A5
[041]	NCT03041311	ClinicalTrials.gov: NCT03041311. Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28), a CDK 4/6 Inhibitor, in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC) [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03041311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03041311</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A3
[042]	NCT03050060	ClinicalTrials.gov: NCT03050060. Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[043]	NCT03059667	ClinicalTrials.gov: NCT03059667. Immunotherapy as Second-line in Patient With Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059667</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[044]	NCT03074513	ClinicalTrials.gov: NCT03074513. Atezolizumab and Bevacizumab in Treating Patients With Rare Solid Tumors [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074513</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[045]	NCT03102242	ClinicalTrials.gov: NCT03102242. Atezolizumab Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC [online]. Stand: 01.2018. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03102242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03102242</a>	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	
[046]	NCT03138889	ClinicalTrials.gov: NCT03138889. A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) and of NKTR-214 in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 12.2018. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138889">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138889</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A5
[047]	NCT03170960	ClinicalTrials.gov: NCT03170960. Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[048]	NCT03176173	ClinicalTrials.gov: NCT03176173. Radical-Dose Image Guided Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Undergoing Immunotherapy [online]. Stand: 05.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03176173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03176173</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[049]	NCT03178552	ClinicalTrials.gov: NCT03178552. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 08.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178552</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[050]	NCT03191786	ClinicalTrials.gov: NCT03191786. A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Treatment Naïve Participants With Locally Advanced or Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable For Platinum-Containing Therapy [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191786</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[051]	NCT03212469	ClinicalTrials.gov: NCT03212469. A Trial of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With SBRT in Patients With Metastatic Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212469">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212469</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A5
[052]	NCT03228368	ClinicalTrials.gov: NCT03228368. The Predicted Potential of Quantitative T Cell Repertoire (TCR) in Anti-PD-L1 Treatment in NSCLC Patients [online]. Stand: 07.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228368</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2017.	A1
[053]	NCT03228537	ClinicalTrials.gov: NCT03228537. Atezolizumab, Pemetrexed Disodium, Cisplatin, and Surgery With or Without Radiation Therapy in Treating Patients With Stage I-III Pleural Malignant Mesothelioma [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228537">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228537</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[054]	NCT03228667	ClinicalTrials.gov: NCT03228667. QUILT-3.055: A Study of ALT-803 in Combination With PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Cancer [online]. Stand:	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	
[055]	NCT03232593	ClinicalTrials.gov: NCT03232593. A Study of Atezolizumab (Tecentriq®) in Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)-Approved Indication(s) [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03232593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03232593</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[056]	NCT03262454	ClinicalTrials.gov: NCT03262454. Sequential Hypofractionated Radiotherapy Followed by Anti-PD-L1 Atezolizumab for SCLC [online]. Stand: 03.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03262454">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03262454</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[057]	NCT03285763	ClinicalTrials.gov: NCT03285763. A Study of Atezolizumab (Tecentriq) to Investigate Long-term Safety and Efficacy in Previously-treated Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03285763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03285763</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[058]	NCT03289962	ClinicalTrials.gov: NCT03289962. A Study of RO7198457 as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Tumors [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289962</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[059]	NCT03313804	ClinicalTrials.gov: NCT03313804. Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation [online]. Stand: 08.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313804">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313804</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[060]	NCT03321695	ClinicalTrials.gov: NCT03321695. A Study of the Safety of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer in Argentina [online]. Stand: 12.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321695">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321695</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2017.	A1
[061]	NCT03337698	ClinicalTrials.gov: NCT03337698. A Study Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus- Non-Small Cell Lung Cancer) [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03337698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03337698</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[062]	NCT03371992	ClinicalTrials.gov: NCT03371992. Pilot Study of Nilogen 3D-EX and Its Ability to Predict Therapeutic Response to Anti-PD1 or Anti-PDL1 in NSCLC [online]. Stand: 03.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371992">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371992</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[063]	NCT03438318	ClinicalTrials.gov: NCT03438318. Study Evaluating CMP-001 in Combination With Atezolizumab in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.2018. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03438318">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03438318</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[064]	NCT03455556	ClinicalTrials.gov: NCT03455556. Anetumab Ravtansine and Atezolizumab in Treating Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 08.2018. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455556</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A5
[065]	NCT03456063	ClinicalTrials.gov: NCT03456063. A Study of Neoadjuvant Atezolizumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Patients With Resectable Stage II, IIIA, or Select IIIB Non-Small Cell Lung Cancer (IMpower030) [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456063">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456063</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[066]	NCT03498222	ClinicalTrials.gov: NCT03498222. Study in Patients With Tumours Requiring Arginine to Assess ADI-PEG 20 With Atezolizumab, Pemetrexed and Carboplatin [online]. Stand: 04.2018. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498222</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A5
[067]	NCT03526887	ClinicalTrials.gov: NCT03526887. Re-challenge Pembrolizumab Study as a Second or Further Line in Patients With Advanced NSCLC [online]. Stand: 03.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526887">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526887</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[068]	NCT03526900	ClinicalTrials.gov: NCT03526900. Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-naïve Patients With Asymptomatic Brain Metastasis [online]. Stand: 04.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526900">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526900</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[069]	NCT03540420	ClinicalTrials.gov: NCT03540420. Atezolizumab After Concurrent Chemo-radiotherapy Versus Chemo-radiotherapy Alone in Limited Disease Small-cell Lung Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03540420">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03540420</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[070]	NCT03559647	ClinicalTrials.gov: NCT03559647. The Effectiveness Of Atezolizumab In Patients With Locally-Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Prior Chemotherapy [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559647</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[071]	NCT03563716	ClinicalTrials.gov: NCT03563716. A Study of MTIG7192A in Combination With Atezolizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563716">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563716</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[072]	NCT03600701	ClinicalTrials.gov: NCT03600701. Atezolizumab and Cobimetinib in Treating Patients With Metastatic, Recurrent, or Refractory Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03600701">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03600701</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[073]	NCT03616691	ClinicalTrials.gov: NCT03616691. Atezolizumab Monotherapy and Consequent Therapy With Atezolizumab Plus Bevacizumab for NSCLC [online]. Stand: 08.2018. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616691</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A1
[074]	NCT03644823	ClinicalTrials.gov: NCT03644823. Combinatory ImmunoTherapy-1 (Com-IT-1) Irradiation and PD-1 Blockade in Locally Advanced Advanced NSCLC [online]. Stand: 08.2018. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644823">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644823</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A5
[075]	NCT03645330	ClinicalTrials.gov: NCT03645330. A Study of Atezolizumab in Patients With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 09.2018. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645330">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645330</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A1
[076]	NCT03647956	ClinicalTrials.gov: NCT03647956. Atezolizumab in Combination With Bevacizumab, Carboplatin and Pemetrexed for EGFR-mutant Metastatic NSCLC Patients After Failure of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors [online]. Stand: 04.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647956">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647956</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[077]	NCT03654833	ClinicalTrials.gov: NCT03654833. Mesothelioma Stratified Therapy (MiST) : A Multi-drug Phase II Trial in Malignant Mesothelioma [online]. Stand: 02.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03654833">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03654833</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[078]	NCT03656094	ClinicalTrials.gov: NCT03656094. Chemotherapy With Pembrolizumab Continuation After Progression to PD-1/L1 Inhibitors [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656094">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656094</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[079]	NCT03689855	ClinicalTrials.gov: NCT03689855. Ramucirumab and Atezolizumab After Progression on Any Immune Checkpoint Blocker in NSCLC [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03689855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03689855</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[080]	NCT03693014	ClinicalTrials.gov: NCT03693014. A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors [online]. Stand: 03.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[081]	NCT03713944	ClinicalTrials.gov: NCT03713944. Carboplatin Plus Pemetrexed Plus Atezolizumab Plus Bevacizumab in Chemotherapy and Immunotherapy-naïve Patients With Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03713944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03713944</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[082]	NCT03735121	ClinicalTrials.gov: NCT03735121. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Atezolizumab Subcutaneous in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Cancer (IMscin001) [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735121">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735121</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	
[083]	NCT03762018	ClinicalTrials.gov: NCT03762018. BEAT-meso: Bevacizumab and Atezolizumab in Malignant Pleural Mesothelioma [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03762018">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03762018</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[084]	NCT03774732	ClinicalTrials.gov: NCT03774732. PD-(L)1 Inhibitors With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774732</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[085]	NCT03782207	ClinicalTrials.gov: NCT03782207. A Study Investigating the Outcomes and Safety of Atezolizumab Under Real-World Conditions in Patients Treated in Routine Clinical Practice [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782207">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782207</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[086]	NCT03786419	ClinicalTrials.gov: NCT03786419. A Study of Atezolizumab in Unresectable or Advanced Malignant Pleural Mesothelioma [online]. Stand: 12.2018. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786419</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A5
[087]	NCT03786692	ClinicalTrials.gov: NCT03786692. Phase II Randomized Trial of Carboplatin+Pemetrexed+Bevacizumab+/- Atezolizumab in Stage IV NSCLC [online]. Stand: 04.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786692</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[088]	NCT03790397	ClinicalTrials.gov: NCT03790397. Osimertinib in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer EGFR-T790M Mutation-positive [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03790397">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03790397</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[089]	NCT03801304	ClinicalTrials.gov: NCT03801304. Trial to Evaluate Safety and Efficacy of Vinorelbine With Metronomic Administration in Combination With Atezolizumab as Second-line Treatment for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801304">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801304</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[090]	NCT03811002	ClinicalTrials.gov: NCT03811002. Chemoradiation With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Limited Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 08.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811002">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811002</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[091]	NCT03829501	ClinicalTrials.gov: NCT03829501. Safety and Efficacy of KY1044 and Atezolizumab in Advanced Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829501</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[092]	NCT03836066	ClinicalTrials.gov: NCT03836066. Atezolizumab Plus Bevacizumab in First Line NSCLC Patients [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836066">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836066</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[093]	NCT03841110	ClinicalTrials.gov: NCT03841110. FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 05.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[094]	NCT03896074	ClinicalTrials.gov: NCT03896074. Atezolizumab Versus Atezolizumab Plus Bevacizumab as First Line in NSCLC Patients (BEAT) [online]. Stand: 03.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896074">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896074</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[095]	NCT03911219	ClinicalTrials.gov: NCT03911219. Study to Evaluate the Impact of eHealth Monitoring on Overall Survival in Patients With Metastatic NSCLC or SCLC Under 1st-line Treatment With Atezolizumab and Platinum-based Chemotherapy [online]. Stand: 04.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911219</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[096]	NCT03915678	ClinicalTrials.gov: NCT03915678. Atezolizumab Combined With Intratumoral G100 And Immunogenic Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 04.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915678">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915678</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[097]	NCT03922997	ClinicalTrials.gov: NCT03922997. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Previously-Treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03922997">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03922997</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[098]	NCT03926260	ClinicalTrials.gov: NCT03926260. Early Assessment of Response to Treatment of Metastatic Lung Tumors Based on Circulating Tumor DNA [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03926260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03926260</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[099]	NCT03976518	ClinicalTrials.gov: NCT03976518. Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Rare Histologies (CHANCE Trial) [online]. Stand: 08.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03976518">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03976518</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[100]	NCT03977194	ClinicalTrials.gov: NCT03977194. Atezolizumab in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Receiving Carboplatin Paclitaxel Chemotherapy [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03977194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03977194</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[101]	NCT03977467	ClinicalTrials.gov: NCT03977467. Atezolizumab in Patients With NSCLC or Advanced Solid Tumors Having Had Prior Treatment With a PD-1 Inhibitor [online]. Stand: 06.2019.	A5



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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03977467">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03977467</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	
[102]	NCT03991403	ClinicalTrials.gov: NCT03991403. Study of Atezolizumab Combination Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab in EGRF Mutation or ALK Translocation NSCLC [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03991403">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03991403</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[103]	NCT04028050	ClinicalTrials.gov: NCT04028050. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus Etoposide to Investigate Safety and Efficacy in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04028050">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04028050</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[104]	NCT04042558	ClinicalTrials.gov: NCT04042558. A Study Evaluating Platinum-Pemetrexed-Atezolizumab (+/-Bevacizumab) for Patients With Stage IIIB/IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations, ALK Rearrangement or ROS1 Fusion Progressing After Targeted Therapies [online]. Stand: 08.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04042558">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04042558</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
<b>ICTRP</b>			
[105]	CTRI/2017/11/010690	ICTRP: CTRI/2017/11/010690. A Phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of Atezolizumab compared with Chemotherapy in patients with treatment-naïve advanced or recurrent (Stage IIIB not amenable for multimodality treatment) or Metastatic (Stage IV) Non-small Cell Lung Cancer who are deemed unsuitable for platinum-containing Therapy [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=19464">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=19464</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[106]	EUCTR2012-003570-77-DE	ICTRP: EUCTR2012-003570-77-DE. Clinical study to investigate safety, tolerability, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple doses of the human GATA-3-specific DNase solution SB010 in patients with mild allergic asthma – A randomised, double-blind, parallel, multicentre, phase-IIa study – [online]. Stand: 01.2014. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003570-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003570-77</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2014.	A1
[107]	EUCTR2015-000269-30-DE	ICTRP: EUCTR2015-000269-30-DE. AN OPEN-LABEL, MULTICOHORT, PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN ADVANCED SOLID TUMORS - Basket [online]. Stand: 01.2019. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000269-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000269-30</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[108]	EUCTR2015-005645-31-DE	ICTRP: EUCTR2015-005645-31-DE. A randomised, double-blind (sponsor open) placebo-controlled, parallel group, 8-week treatment study to investigate the safety,	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		pharmacodynamics, and effect of the TLR7 agonist, GSK2245035, on the allergen-induced asthmatic response in subjects with mild allergic asthma - Phase 2a 8 week study of GSK2245035 in asthmatic patients [online]. Stand: 08.2018. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005645-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005645-31</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	
[109]	EUCTR2016-002579-83-ES	ICTRP: EUCTR2016-002579-83-ES. 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 [online]. Stand: 08.2018. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A1
[110]	EUCTR2016-003795-49-FR	ICTRP: EUCTR2016-003795-49-FR. A randomized multicenter, open label, controlled and non-comparative phase II study of anti-PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer (SCLC) [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003795-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003795-49</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2017.	A1
[111]	EUCTR2017-000076-28-ES	ICTRP: EUCTR2017-000076-28-ES. A PHASE II/III MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE TARGETED THERAPIES AS TREATMENTS FOR PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING ACTIONABLE SOMATIC MUTATIONS DETECTED IN BLOOD (B-FAST: BLOOD-FIRST ASSAY SCREENING TRIAL) [online]. Stand: 09.2017. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2017.	A1
[112]	EUCTR2017-001409-34-SI	ICTRP: EUCTR2017-001409-34-SI. A PHASE III/IV, SINGLE ARM, MULTICENTER STUDY OF ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ) TO INVESTIGATE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY IN PREVIOUSLY-TREATED PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (TAIL) [online]. Stand: 07.2018. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A1
[113]	EUCTR2017-002857-12-DE	ICTRP: EUCTR2017-002857-12-DE. A PHASE III, DOUBLE-BLINDED, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF NEOADJUVANT TREATMENT WITH ATEZOLIZUMAB OR PLACEBO IN COMBINATION WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH RESECTABLE STAGE II, IIIA, OR SELECT IIIB NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 08.2018.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002857-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002857-12</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	
[114]	EUCTR2017-004572-62-DK	ICTRP: EUCTR2017-004572-62-DK. A randomized phase II study comparing atezolizumab after concurrent chemo-radiotherapy with chemo-radiotherapy alone in limited disease small-cell lung cancer - ACHILES [online]. Stand: 11.2018. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004572-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004572-62</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A1
[115]	EUCTR2017-005154-11-ES	ICTRP: EUCTR2017-005154-11-ES. Phase II non-randomized study of Atezolizumab (MPDL3280A) in combination with Carboplatin Plus Pemetrexed in patients who are chemotherapy-naïve and have stage IV non-squamous non-small cell lung cancer with asymptomatic brain metastases (ATEZO-BRAIN) - ATEZO-BRAIN [online]. Stand: 06.2018. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005154-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005154-11</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A1
[116]	EUCTR2018-001744-62-FR	ICTRP: EUCTR2018-001744-62-FR. A multicenter, open label, phase II basket trial exploring the efficacy and safety of the combination of rucaparib (PARP inhibitor) and atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in patients with DNA repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors - ARIANES [online]. Stand: 12.2018. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001744-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001744-62</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A5
[117]	JPRN-JapicCTI-142530	ICTRP: JPRN-JapicCTI-142530. A Randomized Phase 3 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) Compared to Docetaxel in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum Therapy [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142530">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142530</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[118]	JPRN-JapicCTI-142596	ICTRP: JPRN-JapicCTI-142596. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH PD-L1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142596">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142596</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[119]	JPRN-JapicCTI-152899	ICTRP: JPRN-JapicCTI-152899. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL OR ATEZOLIZUMAB IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + NAB PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN + NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		[online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?ja picId=JapicCTI-152899">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?ja picId=JapicCTI-152899</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	
[120]	JPRN-JapicCTI-152901	ICTRP: JPRN-JapicCTI-152901. A PHASE III, OPEN LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH A PLATINUM AGENT (CISPLATIN OR CARBOPLATIN) IN COMBINATION WITH EITHER PEMETREXED OR GEMCITABINE FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS OR SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?ja picId=JapicCTI-152901">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?ja picId=JapicCTI-152901</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A1</b>
[121]	JPRN-JapicCTI-152942	ICTRP: JPRN-JapicCTI-152942. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL+BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?ja picId=JapicCTI-152942">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?ja picId=JapicCTI-152942</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A1</b>
[122]	JPRN-JapicCTI-163144	ICTRP: JPRN-JapicCTI-163144. A Phase III, Open-label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-based Chemotherapy in Patients With Completely Resected Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?ja picId=JapicCTI-163144">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?ja picId=JapicCTI-163144</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A1</b>
[123]	JPRN-JapicCTI-163197	ICTRP: JPRN-JapicCTI-163197. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED COMPARED WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED IN PATIENTS WHO ARE CHEMOTHERAPY-NAIVE AND HAVE STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?ja picId=JapicCTI-163197">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?ja picId=JapicCTI-163197</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A5</b>
[124]	JPRN-JapicCTI-183836	ICTRP: JPRN-JapicCTI-183836. A Phase II/III Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Actionable Somatic Mutations Detected in Blood (B-FAST: Blood-First Assay Screening Trial) [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?ja picId=JapicCTI-183836">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?ja picId=JapicCTI-183836</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[125]	JPRN-JapicCTI-184038	ICTRP: JPRN-JapicCTI-184038. A Phase II Study of Atezolizumab with Bevacizumab for Patients with PD-L1 High Expression Non-Small Cell Non-Squamous Cell Lung Cancer (WJOG10718L Investigator-Initiated Clinical Trial) [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184038">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184038</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[126]	JPRN-JapicCTI-184133	ICTRP: JPRN-JapicCTI-184133. Biomarker study of Atezolizumab with Bevacizumab for Patients with PD-L1 High Expression Non-Small Cell Non-Squamous Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184133">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184133</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[127]	JPRN-JapicCTI-194565	ICTRP: JPRN-JapicCTI-194565. A multicentre, open-label, randomized Phase III Study of Atezolizumab with Platinum-Pemetrexed with or without Bevacizumab for Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (WJOG11218L Investigator-Initiated Clinical Trial) [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194565">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194565</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[128]	JPRN-JapicCTI-194849	ICTRP: JPRN-JapicCTI-194849. Phase II study of Platinum-Based Doublet Chemotherapy plus Atezolizumab, in completely resected, p-stage II-III NSCLC patients harboring EGFR mutation. (WJOG11719L Investigator-Initiated Clinical Trial) [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-194849">https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-194849</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[129]	JPRN-jRCTs031180055	ICTRP: JPRN-jRCTs031180055. Efficacy of anti-PD-L1 antibody in patients with recurrent or advanced non-small lung cancer that is resistant to anti PD-1 antibody - PD-L1 blockade in anti-PD-1 resistant NSCLC [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031180055">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031180055</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[130]	JPRN-UMIN000031584	ICTRP: JPRN-UMIN000031584. Phase III study of ramucirumab plus docetaxel versus atezolizumab for PD-L1-negative or weakly positive advanced non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy. (EMERALD study) (WJOG10317L) [online]. Stand: 04.2019. URL: <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035952">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035952</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[131]	NCT01846416	ICTRP: NCT01846416. A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of MPDL3280A in Patients With PD-L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 06.2018. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01846416">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01846416</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A5
[132]	NCT01903993	ICTRP: NCT01903993. A Phase II, Open-label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of MPDL3280A (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Platinum Failure [online]. Stand: 06.2018. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01903993">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01903993</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	
[133]	NCT02008227	ICTRP: NCT02008227. A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum Containing Chemotherapy [online]. Stand: 02.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02008227">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02008227</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A1</b>
[134]	NCT02013219	ICTRP: NCT02013219. A Phase 1b Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Administered With Erlotinib or Alectinib in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02013219">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02013219</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A5</b>
[135]	NCT02031458	ICTRP: NCT02031458. A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study OF Atezolizumab In Patients With PD-L1-Positive Locally Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02031458">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02031458</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A5</b>
[136]	NCT02298153	ICTRP: NCT02298153. 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) [online]. Stand: 12.2017. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02298153">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02298153</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2017.	<b>A1</b>
[137]	NCT02314481	ICTRP: NCT02314481. Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratour Heterogeneity - DARWIN II [online]. Stand: 02.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02314481">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02314481</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A1</b>
[138]	NCT02366143	ICTRP: NCT02366143. A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02366143">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02366143</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A1</b>
[139]	NCT02367781	ICTRP: NCT02367781. A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Nab-Paclitaxel for Chemotherapy-Naive Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02367781">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02367781</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[140]	NCT02367794	ICTRP: NCT02367794. A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Paclitaxel or Atezolizumab in Combination With Carboplatin+Nab-Paclitaxel Versus Carboplatin+Nab-Paclitaxel in Chemotherapy-Naive Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02367794">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02367794</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[141]	NCT02400814	ICTRP: NCT02400814. Pilot Study of MPDL3280A Plus Stereotactic Ablative Radiotherapy (SAR) in Stage IV Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02400814">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02400814</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[142]	NCT02409342	ICTRP: NCT02409342. A Phase III, Open Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) in Combination With Either Pemetrexed or Gemcitabine for PD-L1-Selected, Chemotherapy-Naive Patients With Stage IV Non-Squamous Or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02409342">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02409342</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[143]	NCT02409355	ICTRP: NCT02409355. A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Gemcitabine+Cisplatin or Carboplatin for PD-L1-Selected, Chemotherapy Naive Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02409355">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02409355</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[144]	NCT02463994	ICTRP: NCT02463994. A Pilot Study of MPDL3280A (PD-L1) Antibody Therapy and Hypofractionated Image-guided Radiotherapy (HIGRT) in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02463994">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02463994</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[145]	NCT02478099	ICTRP: NCT02478099. MPDL3280A Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors After or During Investigational Imaging [online]. Stand: 02.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02478099">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02478099</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[146]	NCT02486718	ICTRP: NCT02486718. A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients With Completely Resected Stage IB-IIIA Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02486718">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02486718</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[147]	NCT02495636	ICTRP: NCT02495636. Phase 2 Study of MPDL3280A Combined With CDX-1401 in NY-ESO 1 (+) IIIB, IV or	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02495636">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02495636</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2017.	
[148]	NCT02525757	ICTRP: NCT02525757. DETERRED: PD-L1 blockadE To Evaluate the Safety of Lung Cancer Therapy Using Carboplatin, Paclitaxel, and Radiation CombinEd With MPDL3280A [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02525757">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02525757</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[149]	NCT02543645	ICTRP: NCT02543645. A Phase I/II, Open Label, Dose-escalation Study of Varlilumab (CDX-1127) in Combination With Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1) in Patients With Advanced Cancer [online]. Stand: 06.2018. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02543645">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02543645</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A1
[150]	NCT02599454	ICTRP: NCT02599454. A Phase I Trial of an Immune Checkpoint Inhibitor Plus Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02599454">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02599454</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[151]	NCT02630186	ICTRP: NCT02630186. A Phase 1b/2 Study of the Safety and Efficacy of Rociletinib (CO-1686) Administered in Combination With MPDL3280A in Patients With Activating EGFR Mutation-positive (EGFRm) Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02630186">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02630186</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A3
[152]	NCT02655822	ICTRP: NCT02655822. 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 [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02655822">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02655822</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[153]	NCT02657434	ICTRP: NCT02657434. A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Patients Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02657434">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02657434</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[154]	NCT02716038	ICTRP: NCT02716038. A Single-arm, Phase II Study of Neoadjuvant MPDL3280A, Nab-paclitaxel and Carboplatin (MAC) in Resectable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 01.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02716038">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02716038</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[155]	NCT02748889	ICTRP: NCT02748889. An Open Label, Randomized Phase I/II Trial of Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated Extensive Stage Small Cell Lung	A5 (nur ein Patient wurde in die



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02748889">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02748889</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	Studie rekrutiert)
[156]	NCT02813785	ICTRP: NCT02813785. A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02813785">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02813785</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[157]	NCT02848651	ICTRP: NCT02848651. A Phase II Single-Arm Study of Atezolizumab Monotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical Evaluation of Novel Blood-Based Diagnostics [online]. Stand: 05.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02848651">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02848651</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[158]	NCT02919449	ICTRP: NCT02919449. Phase 1 Dose Escalation Trial of Intra-Tumoral Injection of Sodium Iodide Symporter (NIS) Measles Virus (Edmonston Strain) in Combination With Atezolizumab in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 06.2018. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02919449">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02919449</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A1
[159]	NCT02927301	ICTRP: NCT02927301. A Phase II, Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Patients With Stage IB, II, IIIA, or Selected IIIB Resectable and Untreated Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02927301">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02927301</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[160]	NCT02928406	ICTRP: NCT02928406. An Open Label, Single Arm, Multicenter, Safety Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02928406">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02928406</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[161]	NCT02992912	ICTRP: NCT02992912. A Phase II Study to Assess the Efficacy of the Anti-PD-L1 Antibody Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in Patients With Metastatic Tumours [online]. Stand: 12.2017. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02992912">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02992912</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2017.	A5
[162]	NCT02994576	ICTRP: NCT02994576. A Single-arm Phase 2 Study of Atezolizumab as Induction Therapy in Stage IB-III A Non N2 Resectable and Untreated Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 01.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02994576">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02994576</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[163]	NCT03014648	ICTRP: NCT03014648. A Phase II Clinical Trial Evaluating	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Patients Previously Treated With PD-1-directed Therapy [online]. Stand: 10.2018. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03014648">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03014648</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	
[164]	NCT03023423	ICTRP: NCT03023423. A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Subjects With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03023423">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03023423</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[165]	NCT03041311	ICTRP: NCT03041311. Phase 2 Study of Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib in Patients With Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03041311">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03041311</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[166]	NCT03050060	ICTRP: NCT03050060. ImmunoRad: Stratified Phase II Trial of Image Guided Hypofractionated Radiotherapy With Concurrent Nelfinavir and Immunotherapy in Advanced Melanoma, Lung Cancer, and Renal Cell Carcinoma [online]. Stand: 05.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03050060">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03050060</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[167]	NCT03059667	ICTRP: NCT03059667. A Randomized Non-comparative Phase II Study of Anti-PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or Chemotherapy as Second-line Therapy in Patients With Small Cell Lung Cancer (SCLC) [online]. Stand: 03.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03059667">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03059667</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[168]	NCT03102242	ICTRP: NCT03102242. Phase II Trial of Induction Immunotherapy With Atezolizumab for Patients With Unresectable Stage IIIA and IIIB NSCLC Eligible for Chemoradiotherapy With Curative Intent. [online]. Stand: 01.2018. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03102242">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03102242</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A1
[169]	NCT03138889	ICTRP: NCT03138889. A Phase 1b, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety and Preliminary Efficacy of NKTR-214 in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) or Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 11.2018. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03138889">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03138889</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A1
[170]	NCT03148418	ICTRP: NCT03148418. An Open-Label, Multicenter Extension and Long-Term Observational Study in Patients Previously Enrolled in a Genentech- and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd-Sponsored Atezolizumab Study [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03148418">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03148418</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[171]	NCT03170960	ICTRP: NCT03170960. A Phase 1b Dose-Escalation Study of Cabozantinib (XL184) Administered Alone or in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03170960">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03170960</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[172]	NCT03178552	ICTRP: NCT03178552. A Phase II/III Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Actionable Somatic Mutations Detected in Blood (B-FAST: Blood-First Assay Screening Trial) [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03178552">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03178552</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[173]	NCT03191786	ICTRP: NCT03191786. A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Patients With Treatment Naïve Advanced or Recurrent (Stage IIIb Not Amenable for Multimodality Treatment) or Metastatic (Stage IV) Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable for Platinum-Containing Therapy [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03191786">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03191786</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[174]	NCT03228368	ICTRP: NCT03228368. The Predicted Potential of Quantitative T Cell Repertoire(TCR) Analysis Using Next-generation Sequencing (NGS) in Anti-PD-L1 Treatment in Non Small Cell Lung(NSCLC) Cancer Patients [online]. Stand: 12.2017. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03228368">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03228368</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2017.	A1
[175]	NCT03228667	ICTRP: NCT03228667. QUILT-3.055: A Phase IIb, Single-Arm, Multicohort, Open-Label Study of ALT-803 in Combination With PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitor in Patients Who Have Disease Progression Following an Initial Response to Treatment With PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitor Therapy [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03228667">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03228667</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[176]	NCT03232593	ICTRP: NCT03232593. Post-Marketing Surveillance of Tecentriq in MFDS-Approved Indication(s) [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03232593">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03232593</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[177]	NCT03262454	ICTRP: NCT03262454. Sequential Hypofractionated Radiotherapy Followed by Anti-PD-L1 Atezolizumab for Recurrent or Refractory Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03262454">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03262454</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[178]	NCT03285763	ICTRP: NCT03285763. A Phase III/IV, Single Arm, Multicenter Study of Atezolizumab (Tecentriq) to Investigate Long-term Safety and Efficacy in Previously-treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Cancer (TAIL) [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03285763">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03285763</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	
[179]	NCT03289962	ICTRP: NCT03289962. A Phase 1a/1b Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of RO7198457 as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Tumors [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03289962">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03289962</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[180]	NCT03311334	ICTRP: NCT03311334. A Phase 1b, Multicenter, Open-Label Study of DSP 7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors Nivolumab or Atezolizumab in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 09.2018. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03311334">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03311334</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A1
[181]	NCT03337698	ICTRP: NCT03337698. A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus-Lung) [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03337698">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03337698</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[182]	NCT03438318	ICTRP: NCT03438318. A Multicenter, Two-Part, Phase 1B Clinical Study of CMP-001 in Combination With Atezolizumab With and Without Radiation Therapy in Subjects With Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 11.2018. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03438318">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03438318</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A1
[183]	NCT03455556	ICTRP: NCT03455556. Phase I/II Study of the Human Anti-Mesothelin Antibody Drug Conjugate Anetumab Ravtansine (AR), Combined With the PD-L1 Inhibitor Atezolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 08.2018. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03455556">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03455556</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A1
[184]	NCT03456063	ICTRP: NCT03456063. A Phase III, Double-Blinded, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Neoadjuvant Treatment With Atezolizumab or Placebo in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Resectable Stage II, IIIA, or Select IIIB Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03456063">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03456063</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[185]	NCT03498222	ICTRP: NCT03498222. Phase I Study in Patients With Tumours Requiring Arginine to Assess ADI-PEG 20 With Atezolizumab, Pemetrexed and Carboplatin (ADIatezoPemCarbo) (iTRAP Study) [online]. Stand: 06.2018. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03498222">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03498222</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A1
[186]	NCT03526900	ICTRP: NCT03526900. Phase II Non-randomized Study of a	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Carboplatin Plus Pemetrexed in Patients Who Are Chemotherapy-naïve and Have Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Twith Asymptomatic Brain Metastasis [online]. Stand: 04.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03526900">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03526900</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	
[187]	NCT03540420	ICTRP: NCT03540420. A Randomized Phase II Study Comparing Atezolizumab After Concurrent Chemo-radiotherapy With Chemo-radiotherapy Alone in Limited Disease Small-cell Lung Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03540420">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03540420</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[188]	NCT03559647	ICTRP: NCT03559647. The Effectiveness Of Atezolizumab Under Real-World Conditions In Patients With Locally-Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Prior Chemotherapy [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03559647">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03559647</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[189]	NCT03563716	ICTRP: NCT03563716. A Phase II, Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Study of MTIG7192A, An Anti-TIGIT Antibody, In Combination With Atezolizumab In Chemotherapy-Naïve Patients With Locally Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03563716">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03563716</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[190]	NCT03600701	ICTRP: NCT03600701. A Phase 2 Study of Atezolizumab and Cobimetinib in PD-1/PD-L1 Inhibitor Resistant or Refractory Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03600701">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03600701</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[191]	NCT03616691	ICTRP: NCT03616691. A Phase II Single-arm Trial of Atezolizumab Monotherapy and Consequent Therapy With Atezolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy [online]. Stand: 08.2018. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03616691">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03616691</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A5
[192]	NCT03644823	ICTRP: NCT03644823. Combinatory ImmunoTherapy-1 (Com-IT-1) Irradiation and PD-1 Blockade in Locally Advanced / Advanced NSCLC [online]. Stand: 09.2018. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03644823">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03644823</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2018.	A1
[193]	NCT03647956	ICTRP: NCT03647956. Atezolizumab in Combination With Bevacizumab, Carboplatin and Pemetrexed for EGFR-mutant Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients After Failure of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: a Single Arm Phase 2 Study [online]. Stand: 04.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03647956">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03647956</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[194]	NCT03689855	ICTRP: NCT03689855. Ramucirumab and Atezolizumab	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		After Progression on Any Immune Checkpoint Blocker in NSCLC (RamAtezo-1) [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03689855">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03689855</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	
[195]	NCT03693014	ICTRP: NCT03693014. A Phase II Trial of Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Limited Progression on Immune Checkpoint Blockade [online]. Stand: 04.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03693014">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03693014</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[196]	NCT03713944	ICTRP: NCT03713944. A Phase II Study of Carboplatin Plus Pemetrexed Plus Atezolizumab Plus Bevacizumab in Chemotherapy and Immunotherapy-naïve Patients With Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN17-139 [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03713944">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03713944</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[197]	NCT03735121	ICTRP: NCT03735121. A Two-Part Phase Ib/II Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Atezolizumab Subcutaneous in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03735121">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03735121</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[198]	NCT03782207	ICTRP: NCT03782207. A Non-Interventional, Multicenter, Multiple Cohort Study Investigating the Outcomes and Safety of Atezolizumab Under Real-World Conditions in Patients Treated in Routine Clinical Practice [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03782207">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03782207</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A5
[199]	NCT03801304	ICTRP: NCT03801304. Open Label Phase II Trial to Evaluate Safety and Efficacy of Vinorelbine With Metronomic Administration in Combination With Atezolizumab as Second-line Treatment for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03801304">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03801304</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[200]	NCT03811002	ICTRP: NCT03811002. Limited Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC): A Phase II/III Randomized Study of Chemoradiation Versus Chemoradiation Plus Atezolizumab [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03811002">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03811002</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[201]	NCT03829501	ICTRP: NCT03829501. A Phase ½, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of KY1044 as Single Agent and in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Adult Patients With Selected Advanced Malignancies [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03829501">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03829501</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[202]	NCT03836066	ICTRP: NCT03836066. A Phase II Open Label Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab as First Line	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Treatment for Locally Advanced or Metastatic High-intermediate Tumor Mutation Burden Selected Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03836066">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03836066</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	
[203]	NCT03841110	ICTRP: NCT03841110. FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1) [online]. Stand: 05.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03841110">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03841110</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A1</b>
[204]	NCT03896074	ICTRP: NCT03896074. Phase II Randomized Trial Comparing Atezolizumab Versus Atezolizumab Plus Bevacizumab as First-line Treatment in PD-L1+ Advanced Metastatic Non-small-cell Lung Cancer Patients [online]. Stand: 04.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03896074">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03896074</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A1</b>
[205]	NCT03915678	ICTRP: NCT03915678. Atezolizumab Combined With Intratumoral G100 AnD Immunogenic Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 04.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03915678">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03915678</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A1</b>
[206]	NCT03922997	ICTRP: NCT03922997. An Open-Label, Single Arm, Multicenter Study to Investigate the Safety and Efficacy of Atezolizumab (Tecentriq) in Previously-Treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03922997">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03922997</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A1</b>
[207]	NCT03973333	ICTRP: NCT03973333. A Phase ½ First-in-human Study of the Safety and Efficacy of IMC-C103C as Single Agent and in Combination With Atezolizumab in HLA-A*0201-positive Patients With Advanced MAGE-A4-positive Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03973333">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03973333</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A1</b>
[208]	NCT03976518	ICTRP: NCT03976518. Phase II, Open-label Study of Atezolizumab in a Cohort of Pretreated, Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Rare Histological Subtypes (CHANCE Trial). [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03976518">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03976518</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A1</b>
[209]	NCT03977194	ICTRP: NCT03977194. Phase III Randomized Trial of Atezolizumab in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Receiving Monthly Carboplatin With Weekly Paclitaxel Chemotherapy [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03977194">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03977194</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	<b>A1</b>
[210]	NCT03977467	ICTRP: NCT03977467. A Phase II Study of Atezolizumab in Patients With NSCLC or Advanced Solid Tumors That Have Had Prior Treatment With a PD-1 Inhibitor [online]. Stand:	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		06.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03977467">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03977467</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	
[211]	NCT03991403	ICTRP: NCT03991403. Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin + Paclitaxel +Bevacizumab vs With Pemetrexed + Cisplatin or Carboplatin With Stage IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER With EGFR(+) or ALK(+) [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03991403">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03991403</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[212]	NCT04028050	ICTRP: NCT04028050. A Phase IIIB, Single Arm, Multicenter Study of Atezolizumab (Tecentriq) in Combination With Carboplatin Plus Etoposide to Investigate Safety and Efficacy in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04028050">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04028050</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[213]	NTR4933	ICTRP: NTR4933. Pulmonary arteriovenous malformations: strategies for detection, treatment and follow-up. [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://trialregister.nl/trial/4793">https://trialregister.nl/trial/4793</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[214]	PER-017-16	ICTRP: PER-017-16. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI&#8722;PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED COMPARED WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED IN PATIENTS WHO ARE CHEMOTHERAPY-NAÏVE AND HAVE STAGE IV NON-SQUAMOUS NON&#8722;SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarE_CPBNewoEN.asp?numec=017-16">https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarE_CPBNewoEN.asp?numec=017-16</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[215]	PER-027-15	ICTRP: PER-027-15. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL + BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarE_CPBNewoEN.asp?numec=027-15">https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarE_CPBNewoEN.asp?numec=027-15</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[216]	PER-028-15	ICTRP: PER-028-15. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + NAB-PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN + NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY-NAÏVE PATIENTS	A1



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarE_CPBNewoEN.asp?numec=028-15">https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarE_CPBNewoEN.asp?numec=028-15</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	
[217]	PER-029-17	ICTRP: PER-029-17. A PHASE III/IV, SINGLE ARM, MULTICENTER STUDY OF ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ) TO INVESTIGATE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY IN PREVIOUSLY-TREATED PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (TAIL) [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarE_CPBNewoEN.asp?numec=029-17">https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarE_CPBNewoEN.asp?numec=029-17</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[218]	PER-030-18	ICTRP: PER-030-18. A PHASE II/III MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE TARGETED THERAPIES AS TREATMENTS FOR PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON&#61485;SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING ACTIONABLE SOMATIC MUTATIONS DETECTED IN BLOOD (BFAST: BLOOD FIRST ASSAY SCREENING TRIAL) [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarE_CPBNewoEN.asp?numec=030-18">https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarE_CPBNewoEN.asp?numec=030-18</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
[219]	RBR-57gtfg	ICTRP: RBR-57gtfg. Evaluation of the Nasal Cannula after Orthognathic Surgery: Nasal Airway Permeability and Patient Discomfort [online]. Stand: 01.2019. URL: <a href="http://www.ensaioclinicos.gov.br/rg/RBR-57gtfg/">http://www.ensaioclinicos.gov.br/rg/RBR-57gtfg/</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 2019.	A1
<b>EU Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>			
[220]	2013-000177-69	EU-CTR: 2013-000177-69. A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of Atezolizumab (Mpd13280a) in Patients with Pd-L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000177-69">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000177-69</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[221]	2013-001142-34	EU-CTR: 2013-001142-34. A Phase II, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer after Platinum Failure [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001142-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001142-34</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[222]	2013-003330-32	EU-CTR: 2013-003330-32. A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of Mpd13280a in Patients with Pd L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="#">search/search?query=eudract_number:2013-003330-32</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	
[223]	2013-003331-30	EU-CTR: 2013-003331-30. A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer after Failure with Platinum-Containing Chemotherapy [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003331-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003331-30</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[224]	2014-003083-21	EU-CTR: 2014-003083-21. A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) in Combination with Either Pemetrexed or Gemcitabine for Pd-L1-Selected, Chemotherapy-Naive Patients with Stage Iv Nonsquamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[225]	2014-003106-33	EU-CTR: 2014-003106-33. A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Mpd13280a (Anti-Pd11 Antibody) Compared with Gemcitabine+Cisplatin or Carboplatin for Pd-L1-Selected, Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003106-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003106-33</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[226]	2014-003205-15	EU-CTR: 2014-003205-15. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH BEST SUPPORTIVE CARE FOLLOWING ADJUVANT CISPLATIN-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH COMPLETELY RESECTED STAGE IB-IIIa NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003205-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003205-15</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[227]	2014-003206-32	EU-CTR: 2014-003206-32. A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Nab-Paclitaxel for Chemotherapy-Naive Patients with Stage Iv Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003206-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003206-32</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[228]	2014-003207-30	EU-CTR: 2014-003207-30. A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin + Paclitaxel with or without Bevacizumab Compared with Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Chemotherapy-Naive	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Patients with Stage Iv Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003207-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003207-30</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	
[229]	2014-003208-59	EU-CTR: 2014-003208-59. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN- NAB-PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN - NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003208-59">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003208-59</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[230]	2015-000269-30	EU-CTR: 2015-000269-30. An Open-Label, Multicohort, Phase II Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000269-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000269-30</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A5
[231]	2015-003605-42	EU-CTR: 2015-003605-42. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED COMPARED WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED IN PATIENTS WHO ARE CHEMOTHERAPY-NAÏVE AND HAVE STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003605-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003605-42</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[232]	2015-004105-16	EU-CTR: 2015-004105-16. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH TREATMENT-NAÏVE ADVANCED OR RECURRENT (STAGE IIIB NOT AMENABLE FOR MULTIMODALITY TREATMENT) OR METASTATIC (STAGE IV) NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO ARE DEEMED UNSUITABLE FOR PLATINUM-CONTAINING THERAPY [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004105-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004105-16</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[233]	2015-004189-27	EU-CTR: 2015-004189-27. A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE II STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB OR ATEZOLIZUMAB-PLACEBO IN PATIENTS WITH HER2-	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED PRIOR TRASTUZUMAB AND TAXANE BASED THERAPY. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004189-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004189-27</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	
[234]	2015-005007-86	EU-CTR: 2015-005007-86. A Phase ½ Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[235]	2015-005008-27	EU-CTR: 2015-005008-27. A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[236]	2015-005464-42	EU-CTR: 2015-005464-42. A phase II study to assess the efficacy of the anti-PD-L1 antibody atezolizumab (MPDL3280A) administered with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) in patients with metastatic tumours [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005464-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005464-42</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[237]	2016-001881-27	EU-CTR: 2016-001881-27. A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma at high risk of developing metastasis following nephrectomy [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001881-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001881-27</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[238]	2016-002579-83	EU-CTR: 2016-002579-83. A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab Alone in Subjects with Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[239]	2016-002625-11	EU-CTR: 2016-002625-11. An Open Label, Single Arm, Multicenter, Safety Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002625-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002625-11</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[240]	2016-003795-49	EU-CTR: 2016-003795-49. A randomized multicenter, open label, controlled and non-comparative phase II study of anti-	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer (SCLC) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003795-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003795-49</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	
[241]	2016-005189-75	EU-CTR: 2016-005189-75. An Open-Label, Multicenter Extension and Long-Term Observational Study in Patients Previously Enrolled in a Genentech- and/or F. Hoffmann La Roche Ltd-Sponsored Atezolizumab Study [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005189-75">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005189-75</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[242]	2017-000076-28	EU-CTR: 2017-000076-28. A PHASE II/III MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE TARGETED THERAPIES AS TREATMENTS FOR PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING ACTIONABLE SOMATIC MUTATIONS DETECTED IN BLOOD (B-FAST: BLOOD-FIRST ASSAY SCREENING TRIAL) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[243]	2017-000358-20	EU-CTR: 2017-000358-20. Phase 2 Study of Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000358-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000358-20</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A3</b>
[244]	2017-001267-21	EU-CTR: 2017-001267-21. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (MORPHEUS-LUNG) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001267-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001267-21</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[245]	2017-001409-34	EU-CTR: 2017-001409-34. A PHASE III/IV, SINGLE ARM, MULTICENTER STUDY OF ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ) TO INVESTIGATE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY IN PREVIOUSLY-TREATED PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (TAIL) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[246]	2017-001912-13	EU-CTR: 2017-001912-13. A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects with Relapsed/Refractory	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	
[247]	2017-001979-23	EU-CTR: 2017-001979-23. A randomized, open-label Phase II efficacy and safety study of Atezolizumab in combination with FLOT versus FLOT alone in patients with gastric cancer and adenocarcinoma of the oesophago-gastric junction (MO30039) – The DANTE Trial [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001979-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001979-23</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[248]	2017-002474-39	EU-CTR: 2017-002474-39. An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic melanoma, NSCLC, clear renal cell carcinoma, urothelial cancer or squamous cell carcinoma of head [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[249]	2017-002857-12	EU-CTR: 2017-002857-12. A PHASE III, DOUBLE-BLINDED, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF NEOADJUVANT TREATMENT WITH ATEZOLIZUMAB OR PLACEBO IN COMBINATION WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH RESECTABLE STAGE II, IIIA, OR SELECT IIIB NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002857-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002857-12</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[250]	2017-003182-94	EU-CTR: 2017-003182-94. AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, PHASE II STUDY TO EVALUATE THE THERAPEUTIC ACTIVITY OF RO6874281, AN IMMUNOCYTOKINE, CONSISTING OF INTERLEUKIN-2 VARIANT (IL-2V) TARGETING FIBROBLAST ACTIVATION PROTEIN-A (FAP), IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1), ADMINISTERED INTRAVENOUSLY, IN PARTICIPANTS WITH ADVANCED AND/OR METASTATIC SOLID TUMORS [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003182-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003182-94</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A5</b>
[251]	2017-003854-17	EU-CTR: 2017-003854-17. Neoadjuvant capecitabine, oxaliplatin, docetaxel and atezolizumab in non-metastatic, resectable gastric and GE-junction cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003854-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003854-17</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[252]	2017-003947-39	EU-CTR: 2017-003947-39. A Phase II open-label multicenter	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challenge as second or further line in patients with advanced non - small cell lung cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	
[253]	2017-004572-62	EU-CTR: 2017-004572-62. A randomized phase II study comparing atezolizumab after concurrent chemo-radiotherapy with chemo-radiotherapy alone in limited disease small-cell lung cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004572-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004572-62</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[254]	2017-005142-29	EU-CTR: 2017-005142-29. PD-(L)1 iNhibitors with concurrent IRadiation at VArised tumour sites in advanced Non-small cell lung cAncer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005142-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005142-29</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[255]	2017-005154-11	EU-CTR: 2017-005154-11. Phase II non-randomized study of Atezolizumab (MPDL3280A) in combination with Carboplatin Plus Pemetrexed in patients who are chemotherapy-naïve and have stage IV non-squamous non-small cell lung cancer with asymptomatic brain metastases (ATEZO-BRAIN) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005154-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005154-11</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[256]	2018-000280-81	EU-CTR: 2018-000280-81. A PHASE II, RANDOMIZED, BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF MTIG7192A, AN ANTI-TIGIT ANTIBODY, IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB IN CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000280-81">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000280-81</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[257]	2018-000367-83	EU-CTR: 2018-000367-83. A Randomized Phase III Trial of Platinum Chemotherapy plus Paclitaxel with Bevacizumab and Atezolizumab versus Platinum Chemotherapy plus Paclitaxel and Bevacizumab in Metastatic (stage IVB), Persistent, or Recurrent Carcinoma of the Cervix [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000367-83">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000367-83</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[258]	2018-001744-62	EU-CTR: 2018-001744-62. A multicenter, open label, phase II basket trial exploring the efficacy and safety of the combination of rucaparib (PARP inhibitor) and atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in patients with DNA repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001744-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001744-62</a>	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	
[259]	2018-001923-38	EU-CTR: 2018-001923-38. Phase ½ Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[260]	2018-003172-12	EU-CTR: 2018-003172-12. A Phase ½, open-label, multicenter study of the safety and efficacy of KY1044 as single agent and in combination with anti-PD-L1 (atezolizumab) in adult patients with selected advanced malignancies [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003172-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003172-12</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[261]	2018-003352-20	EU-CTR: 2018-003352-20. An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A5
[262]	2018-004654-17	EU-CTR: 2018-004654-17. A phase II open-label study of Atezolizumab in combination with bevacizumab as first line treatment for locally advanced or metastatic high-intermediate tumour mutation burden (TMB) selected non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004654-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004654-17</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[263]	2019-000727-41	EU-CTR: 2019-000727-41. A multicentre phase II, open-label, non-randomized study evaluating Platinum-Pemetrexed-Atezolizumab (± Bevacizumab) for patients with stage IIIB/IV non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR mutations, ALK rearrangement or ROS1 fusion progressing after Targeted therapies [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000727-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000727-41</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
<b>PharmNet.Bund</b>			
[264]	2005-004330-40	PharmNet.Bund: 2005-004330-40. Open-label, randomised clinical trial to compare the virological efficacy and safety of Atazanavir/Ritonavir on a background of Tenofovir and Emtricitabine vs. Nevirapine on same background, in HIV-1-infected patients who have received no previous antiretroviral treatment (ARTEN) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[265]	2010-021067-32	PharmNet.Bund: 2010-021067-32. An open-label, multicenter extension study of trastuzumab emtansine administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies	A5



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		in patients previously enrolled in a Genentech and /or F. Hoffmann-La Roche Ltd. - sponsored trastuzumab emtansine study [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	
[266]	2013-001142-34	PharmNet.Bund: 2013-001142-34. A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER PLATINUM FAILURE [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[267]	2013-001546-34	PharmNet.Bund: 2013-001546-34. Neoadjuvant treatment with the combination of Vemurafenib, Cobimetinib and Atezolizumab in limited metastasis of malignant melanoma (AJCC stage IIIC/IV) and integrated biomarker study: A single armed, two-cohort, phase II EADO trial NEO-VC [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[268]	2013-003167-58	PharmNet.Bund: 2013-003167-58. 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 CARCINOMA [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[269]	2013-003330-32	PharmNet.Bund: 2013-003330-32. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF MPDL3280A IN PATIENTS WITH PD L1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[270]	2013-003331-30	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: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[271]	2013-005486-39	PharmNet.Bund: 2013-005486-39. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF MPDL3280A IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	
[272]	2014-001017-61	PharmNet.Bund: 2014-001017-61. A MULTI-CENTRE RANDOMISED CLINICAL TRIAL OF BIOMARKER-DRIVEN MAINTENANCE TREATMENT FOR FIRST-LINE METASTATIC COLORECTAL CANCER (MODUL) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[273]	2014-003083-21	PharmNet.Bund: 2014-003083-21. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH A PLATINUM AGENT (CISPLATIN OR CARBOPLATIN) IN COMBINATION WITH EITHER PEMETREXED OR GEMCITABINE FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS OR SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[274]	2014-003106-33	PharmNet.Bund: 2014-003106-33. 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 SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[275]	2014-003205-15	PharmNet.Bund: 2014-003205-15. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH BEST SUPPORTIVE CARE FOLLOWING ADJUVANT CISPLATIN-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH COMPLETELY RESECTED STAGE IB-III A NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[276]	2014-003206-32	PharmNet.Bund: 2014-003206-32. 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-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[277]	2014-003207-30	PharmNet.Bund: 2014-003207-30. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL+BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY-NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	
[278]	2014-003208-59	PharmNet.Bund: 2014-003208-59. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL OR ATEZOLIZUMAB IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY-NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[279]	2014-003231-19	PharmNet.Bund: 2014-003231-19. 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[280]	2014-004684-20	PharmNet.Bund: 2014-004684-20. 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[281]	2014-004697-41	PharmNet.Bund: 2014-004697-41. AN EARLY-PHASE, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED SOLID TUMORS [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A5
[282]	2014-005017-23	PharmNet.Bund: 2014-005017-23. 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 [online].	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	
[283]	2014-005490-37	PharmNet.Bund: 2014-005490-37. 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[284]	2014-005603-25	PharmNet.Bund: 2014-005603-25. 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[285]	2015-000269-30	PharmNet.Bund: 2015-000269-30. AN OPEN-LABEL, MULTICOHORT, PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN ADVANCED SOLID TUMORS [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A5
[286]	2015-001112-35	PharmNet.Bund: 2015-001112-35. A phase II study investigating preoperative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[287]	2015-002752-27	PharmNet.Bund: 2015-002752-27. 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-20) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[288]	2015-004105-16	PharmNet.Bund: 2015-004105-16. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH TREATMENT-NAÏVE ADVANCED OR RECURRENT (STAGE IIIB NOT AMENABLE FOR MULTIMODALITY TREATMENT) OR METASTATIC (STAGE IV) NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO ARE DEEMED UNSUITABLE FOR PLATINUM-CONTAINING THERAPY [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[289]	2015-004189-27	PharmNet.Bund: 2015-004189-27. A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE II STUDY OF THE EFFICACY	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB OR ATEZOLIZUMAB-PLACEBO IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED PRIOR TRASTUZUMAB AND TAXANE BASED THERAPY [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	
[290]	2015-004845-25	PharmNet.Bund: 2015-004845-25. 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[291]	2015-005007-86	PharmNet.Bund: 2015-005007-86. A Phase ½ Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[292]	2015-005097-37	PharmNet.Bund: 2015-005097-37. 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[293]	2015-005471-24	PharmNet.Bund: 2015-005471-24. A randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chemotherapy and bevacizumab [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[294]	2016-000202-11	PharmNet.Bund: 2016-000202-11. A Phase III, open-label, multicenter, three-arm, randomized study to investigate the efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in patients with previously treated unresectable locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[295]	2016-001881-27	PharmNet.Bund: 2016-001881-27. A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma at high risk of developing	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		metastasis following nephrectomy [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	
[296]	2016-002482-54	PharmNet.Bund: 2016-002482-54. 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[297]	2016-002625-11	PharmNet.Bund: 2016-002625-11. AN OPEN LABEL, SINGLE ARM, MULTICENTER, SAFETY STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL OR NON-UROTHELIAL CARCINOMA OF THE URINARY TRACT [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[298]	2016-003092-22	PharmNet.Bund: 2016-003092-22. 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[299]	2016-003472-52	PharmNet.Bund: 2016-003472-52. 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[300]	2016-003579-22	PharmNet.Bund: 2016-003579-22. A PHASE II STUDY EXPLORING THE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB ADMINISTERED IN COMBINATION WITH OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB ANTI-CD20 THERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA, MARGINAL ZONE LYMPHOMA AND WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[301]	2016-004024-29	PharmNet.Bund: 2016-004024-29. 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[302]	2016-004126-42	PharmNet.Bund: 2016-004126-42. 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) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[303]	2016-004387-18	PharmNet.Bund: 2016-004387-18. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, TWO ARM, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED BRAF V600 WILD-TYPE MELANOMA [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[304]	2016-004424-38	PharmNet.Bund: 2016-004424-38. A phase II study investigating preoperative combination strategies for immunotherapy in patients with untreated, operable ER+, HER2-negative primary breast cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[305]	2016-004734-22	PharmNet.Bund: 2016-004734-22. 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[306]	2016-005119-42	PharmNet.Bund: 2016-005119-42. A PHASE III, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTRE STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS WITH EARLY RELAPSING RECURRENT (INOPERABLE LOCALLY	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		ADVANCED OR METASTATIC) TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	
[307]	2016-005189-75	PharmNet.Bund: 2016-005189-75. AN OPEN-LABEL, MULTICENTER EXTENSION AND LONG-TERM OBSERVATIONAL STUDY IN PATIENTS PREVIOUSLY ENROLLED IN A GENENTECH- AND/OR F. HOFFMANN LA ROCHE LTD-SPONSORED ATEZOLIZUMAB STUDY [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A5
[308]	2017-000076-28	PharmNet.Bund: 2017-000076-28. A PHASE II/III MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE TARGETED THERAPIES AS TREATMENTS FOR PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING ACTIONABLE SOMATIC MUTATIONS DETECTED IN BLOOD (B-FAST: BLOOD-FIRST ASSAY SCREENING TRIAL) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[309]	2017-000202-37	PharmNet.Bund: 2017-000202-37. Atezolizumab in combination with Bevacizumab and Chemotherapy versus Bevacizumab and Chemotherapy in recurrent ovarian cancer - a randomized Phase III trial [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[310]	2017-000794-37	PharmNet.Bund: 2017-000794-37. A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, MULTI-COHORT STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A5
[311]	2017-000830-68	PharmNet.Bund: 2017-000830-68. A PHASE IB/II STUDY OF COBIMETINIB ADMINISTERED AS SINGLE AGENT AND INCOMBINATION WITH VENETOCLAX, WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB, IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[312]	2017-000981-31	PharmNet.Bund: 2017-000981-31. Atezolizumab, Pertuzumab and Trastuzumab with chemotherapy as neoadjuvant treatment of HER2 positive early high-risk and locally advanced breast cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[313]	2017-001979-23	PharmNet.Bund: 2017-001979-23. A randomized, open-label Phase II efficacy and safety study of Atezolizumab in combination with FLOT versus FLOT alone in patients with	A1



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		gastric cancer and adenocarcinoma of the oesophago-gastric junction (MO30039) - The DANTE Trial [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	
[314]	2017-002038-21	PharmNet.Bund: 2017-002038-21. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLEIMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER (MORPHEUS-TNBC) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[315]	2017-002474-39	PharmNet.Bund: 2017-002474-39. An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic melanoma, NSCLC, clear renal cell carcinoma, urothelial cancer or squamous cell carcinoma of headand neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[316]	2017-002771-25	PharmNet.Bund: 2017-002771-25. A Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial of Neoadjuvant Chemotherapy with Atezolizumab or Placebo in Patients with Triple-Negative Breast Cancer Followed by Adjuvant Continuation of Atezolizumab or Placebo (GeparDouze) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[317]	2017-002857-12	PharmNet.Bund: 2017-002857-12. A PHASE III, DOUBLE-BLINDED, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF NEOADJUVANT TREATMENT WITH ATEZOLIZUMAB OR PLACEBO IN COMBINATION WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITHRESECTABLE STAGE II, IIIA, OR SELECT IIIB NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[318]	2017-003040-20	PharmNet.Bund: 2017-003040-20. A phase II, randomized, active-controlled, multi-center study comparing the efficacy and safety of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by genomic profiling versus platinum-based chemotherapy in patients with cancer of unknown primary site who have recieved three cycles of platinum doublet chemotherapy [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	<b>A1</b>
[319]	2017-003302-40	PharmNet.Bund: 2017-003302-40. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND,	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) AS ADJUVANT THERAPY AFTER DEFINITIVE LOCAL THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH-RISK LOCALLY ADVANCED SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	
[320]	2017-003680-35	PharmNet.Bund: 2017-003680-35. Phase II trial of atezolizumab (anti-PD-L1) in the treatment of stage IIb-IV mycosis fungoides/sezary syndrome patients relapsed/refractory after a previous systemic treatment (PARCT) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[321]	2017-003691-31	PharmNet.Bund: 2017-003691-31. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB COMPARED WITH SORAFENIB INPATIENTS WITH UNTREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC HEPATOCELLULAR CARCINOMA [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[322]	2018-001072-37	PharmNet.Bund: 2018-001072-37. AtTend: Atezolizumab Trial in Endometrial cancer - Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with paclitaxel and carboplatin in women with advanced/recurrent endometrial cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[323]	2018-001881-40	PharmNet.Bund: 2018-001881-40. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Atezolizumab or placebo in combination with neoadjuvant doxorubicin + cyclophosphamide followed by paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab in early HER2-positive breast cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[324]	2018-001923-38	PharmNet.Bund: 2018-001923-38. Phase ½ Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A1
[325]	2018-003352-20	PharmNet.Bund: 2018-003352-20. An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 06.08.2019]. 0000.	A5

**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 4-80 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

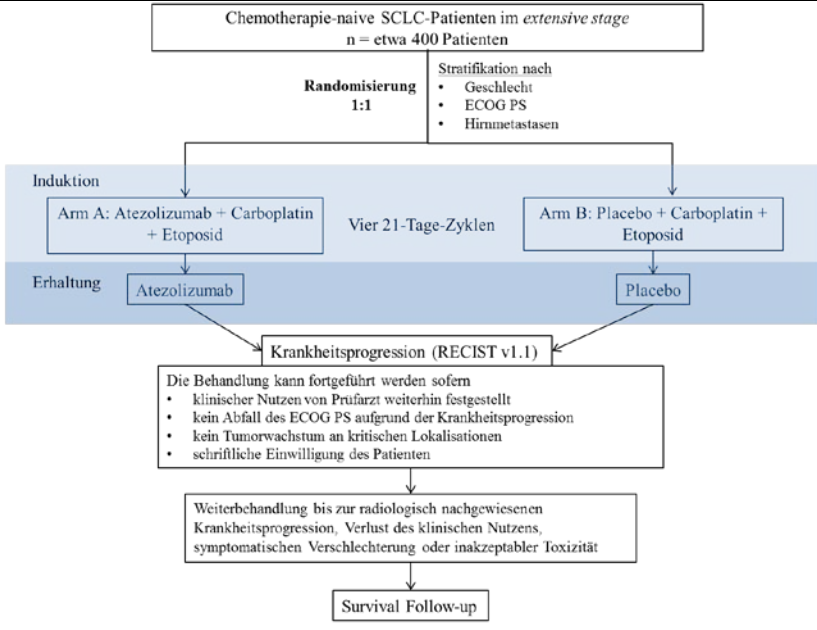
Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-80 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie IMpower133

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>Die Studie IMpower133 vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid (Atezolizumab + CE) gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid (Placebo + CE) bei Patienten mit unbehandeltem kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium „extensive stage“ (Extensive stage small cell lung cancer, ES-SCLC).</p> <p><b>Zielkriterien</b></p> <p><u>Ko-primäre Zielkriterien zur Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS gemäß Beurteilung durch Prüfer anhand RECIST v1.1.</li> <li>• OS</li> </ul> <p><u>Sekundäre Zielkriterien zur Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR gemäß Beurteilung durch Prüfer anhand RECIST v1.1.</li> <li>• DOR gemäß Beurteilung durch Prüfer anhand RECIST v1.1.</li> <li>• PFS-Rate nach 6 und 12 Monaten.</li> <li>• OS-Rate nach 12 und 24 Monaten.</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung (TTD = Time-to-Deterioration) der von Patienten berichteten Lungenkrebs-symptome wie Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen, Arm-/Schulderschmerzen oder Müdigkeit auf Grundlage des Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) und des ergänzenden Lungenkrebsmoduls (QLQ-LC13) der European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC).</li> </ul> <p><u>Sicherheitsziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid</li> <li>• Häufigkeit des Neuauftretens und Titer von ADA, auch bezeichnet als Anti-therapeutischer Antikörper (ATA = Anti-therapeutic antibody), gegen Atezolizumab und Untersuchung des möglichen Zusammenhangs zwischen der Immunantwort und Pharmakokinetik, Pharmakodynamik sowie Sicherheit und Wirksamkeit.</li> </ul> <p><u>Pharmakokinetische Ziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung der Pharmakokinetik von Atezolizumab, Carboplatin</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und Etoposid bei Patienten mit unbehandeltem ES-SCLC.</p> <p><u>Explorative Ziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der präferenzbeurteilten Endpunkte PFS, ORR, and DOR entsprechend der modifizierten RECIST-Kriterien für den Atezolizumab-Arm in der ITT Population.</li> <li>• Bewertung des Zusammenhangs zwischen Tumor-Biomarkern (inklusive aber nicht begrenzt auf Programmed death-ligand 1 (PD-L1), Programmed death 1 (PD-1), bTMB und weitere), bestimmt durch Immunhistochemie (IHC) oder quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (qRT-PCR = Quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction), Next generation sequencing (NGS), und/oder weitere Wirksamkeitsmaße.</li> <li>• Beurteilung prädiktiver, prognostischer und pharmakodynamischer explorativer Biomarker in archiviertem und/oder frischem Tumorgewebe, Blut, Plasma und deren Assoziation mit dem Krankheitsstatus, Resistenzmechanismen und/oder dem Ansprechen auf die Studienbehandlung.</li> <li>• Bewertung und Vergleich des Gesundheitsstatus der Patienten mittels European Quality of Life 5 Dimension 5 Level (EQ-5D-5L) zur Ableitung von Nutzwerten für gesundheitsökonomische Erstattungsmodelle.</li> <li>• Bewertung der Auswirkungen von Atezolizumab + CE gegenüber Placebo + CE gemessen als Änderung ggü. dem Ausgangswert (Baseline) auf PRO, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL = Health-related quality of life), lungenkrebsassoziierte Symptome, physische Funktion und Gesundheitsstatus mittels European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire EORTC QLQ-C30 und LC13.</li> <li>• Evaluation der Auswirkungen der Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid) auf periphere und tumorspezifische T-Zell Populationen während und nach der Induktionstherapie sowie des Zusammenhangs mit Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten.</li> </ul> <p><b>Statistische Hypothese</b></p> <p>Therapievergleiche basieren auf dem stratifizierten Log-Rank-Test. Falls die Nullhypothese bezüglich OS auf einem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,045 abgelehnt würde, sollte das PFS auf dem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,05 überprüft werden. Andernfalls war das PFS auf dem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,005 zu testen.</p> <p>Null- und Alternativhypothese wurden in Bezug auf die Überlebensfunktionen <math>S_{PFS\_A}(t)</math> in Arm A und <math>S_{PFS\_B}(t)</math> in Arm B formuliert:  <math>H_0: S_{PFS\_A}(t) = S_{PFS\_B}(t)</math> gegenüber <math>H_1: S_{PFS\_A}(t) \neq S_{PFS\_B}(t)</math></p> <p>Mittels Kaplan-Meier-Methode wurden das mediane PFS für jeden Behandlungsarm geschätzt, um die Überlebenszeitkurven für jeden Behandlungsarm zu ermitteln. Zur Berechnung des 95 % Konfidenzintervalls für das mediane PFS für jeden Behandlungsarm wurden die Brookmeyer-Crowley-Methode und die Log-Log-Transformation für die Normalverteilung verwendet.</p> <p>Das <math>HR = \lambda_{PFS\_A} / \lambda_{PFS\_B}</math>, wobei <math>\lambda_{PFS\_A}</math> und <math>\lambda_{PFS\_B}</math> das Risiko für ein PFS-Ereignis in Arm A beziehungsweise Arm B repräsentieren, wurden anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt; die gleichen Stratifizierungsvariablen wurden dem stratifizierten Log-Rank-Test zugrunde gelegt und das 95 % Konfidenzintervall mittels Normalverteilung geschätzt. Zudem wurden Ergebnisse einer nicht stratifizierten Analyse vorgelegt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das OS wurde unter Anwendung der gleichen Methoden analysiert wie das PFS. Therapievergleiche erfolgten mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. Falls die Nullhypothese bezüglich des PFS auf einem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,005 abgelehnt würde, sollte das OS auf dem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,05 überprüft werden. Anderenfalls war das OS auf dem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,045 zu testen. Für das OS waren insgesamt zwei Analysen geplant, darunter eine Interimanalyse. Falls der dem stratifizierten Log-Rank-Test zugehörige, beidseitige p-Wert niedriger als oder gleich dem beidseitigen Signifikanzniveau der entsprechenden Analyse ausfallen würde, war die Nullhypothese zurückzuweisen. Die Null- und die alternative Hypothese wurden in Bezug auf die Überlebensfunktionen <math>S_{OS\_A}(t)</math> in Arm A und <math>S_{OS\_B}(t)</math> in Arm B formuliert: <math>H_0: S_{OS\_A}(t)=S_{OS\_B}(t)</math> gegenüber <math>H_1: S_{OS\_A}(t) \neq S_{OS\_B}(t)</math>.</p> <p><b>China-Erweiterungskohorte</b></p> <p>Für die China-Erweiterungskohorte wurde eine separate Analyse durchgeführt, in der die Daten von allen Patienten, die an von der China Food and Drug Administration (CFDA) anerkannten Standorten (d. h. sowohl während der globalen Rekrutierungsphase als auch während der erweiterten Rekrutierungsphase in China) aufgenommen wurden, kombiniert und zusammengefasst wurden. Daten aus der China-Erweiterungskohorte werden nicht in die Primäranalyse und den CSR der globalen Studienpopulation einbezogen.</p> <p>Das primäre Wirksamkeitsziel der China-Erweiterungskohorte war, ob der Behandlungseffekt von Atezolizumab plus Carboplatin plus Etoposid, gemessen am OS und PFS, bei chinesischen Patienten konsistent zum Behandlungseffekt in der globalen Studienpopulation der IMpower133 war. Daher war die China-Erweiterungskohorte nicht darauf gepowert, eine statistische Signifikanz der Wirksamkeit zu zeigen und es wurden keine formalen Hypothesentests durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in einem separaten Report berichtet. Die statistischen Details dazu wurden im SAP dokumentiert.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnissen	IMpower133 ist eine randomisierte zweiarmige doppelblinde parallele multizentrische Placebo-kontrollierte Phase I/III-Studie, zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid im Vergleich zur Behandlung mit Placebo, Carboplatin und Etoposid von Patienten mit unbehandeltem kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium „Extensive Stage“ (Extensive stage small cell lung cancer, ES-SCLC).

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		 <p>Abbildung 38: Geplantes Design der Studie IMpower133</p> <p>Die Patienten (n=403) wurden im Verhältnis 1:1 zu den Studienarmen A (Atezolizumab + CE) und B (Placebo + CE) mittels permutierter Block-Randomisierung zugeteilt. In der Induktionsphase von 4 Zyklen mit einer Zykluslänge von 21 Tagen wurde den Patienten die Studienmedikation in der Reihenfolge Atezolizumab-Carboplatin-Etoposid (Arm A) bzw. Placebo-Carboplatin-Etoposid (Arm B) intravenös verabreicht. Nach der Induktionsphase erhielten die Patienten eine Erhaltungstherapie mit Atezolizumab bzw. Placebo alle 3 Wochen.</p> <p><u>China-Erweiterungskohorte</u></p> <p>Nachdem ca. 400 Patienten in der Studie randomisiert wurden und mindestens ein Patient während der globalen Rekrutierungsphase in China in die Studie eingeschlossen wurde, wird die globale Rekrutierungsphase beendet und etwa 100 chinesische Patienten werden in eine China-Erweiterungskohorte rekrutiert.</p> <p>In der Erweiterungskohorte wurden die Patienten (n=110) analog der globalen Studie im Verhältnis 1:1 zu den Studienarmen A (Atezolizumab+CE) und B (Placebo+CE) randomisiert und unter dem gleichen Studienprotokoll behandelt und analysiert.</p> <p>An den Stellen an denen es relevante Änderungen zur globalen Studienpopulation gibt, wird dies in der CONSORT-Tabelle explizit hervorgehoben.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Änderungen des Studienprotokolls</b></p> <p>Die erste Version des Protokolls wurde am 08. Dezember 2015 veröffentlicht und insgesamt vier Mal abgeändert. Die wesentlichen Änderungen werden nachfolgend dargestellt.</p> <p><u>Protokolländerung 1 (Version 2) – 08. Juni 2016</u></p> <p>Diese Änderung erfolgte gemäß Anforderung der Voluntary-Harmonization-Procedure (VHP) und repräsentiert ein „VHP-only“ Protokoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Bezeichnung der Studienphase wurde im gesamten Protokoll von Phase III auf Phase I/III geändert.</li> <li>• Es wurde die Möglichkeit ergänzt, dass es Patienten, welche durch die</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung mit Atezolizumab einen klinischen Nutzen erfahren, gestattet sein würde, die Behandlung mit Atezolizumab im Falle eines frühen Abbruchs der Studie nach Ermessen des zuständigen Prüfarztes fortzuführen.</p> <p><u>Protokolländerung 2 (Version 3) – 25. August 2016</u></p> <p>Version 3 des Studienprotokolls ersetzte die Versionen 1 und 2. Nachfolgend sind alle Änderungen aufgeführt, die seit Version 1 vorgenommen wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Bezeichnung der Studienphase wurde, wo zutreffend, im gesamten Protokoll von Phase III auf Phase I/III geändert.</li> <li>• Zur Bewertung der Wirksamkeit von Atezolizumab + CE im Vergleich zu Placebo + CE wurde als sekundäres Zielkriterium die Zeit bis zum Ansprechen (TTR = Time-to-Response) gemäß Beurteilung durch die Prüfarzte hinzugefügt. Die TTR wird unter Bezugnahme auf jene Patienten der ITT-Population beurteilt, die laut den Prüfarzten ein objektives Ansprechen in Übereinstimmung mit den RECIST v1.1 zeigten.</li> <li>• Eine zu diesem Zeitpunkt vorgenommene Erläuterung verweist darauf, dass eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels während der Erhaltungsphase gemäß dem lokalen Pflegestandard zulässig und auf der für die prophylaktische Bestrahlung des Schädels eingerichteten eCRF-Seite zu melden war.</li> <li>• Weiterhin erfolgte die Ergänzung, dass eine Bestrahlung des Thorax mit kurativer Intention oder dem Ziel einer Eliminierung der residualen Erkrankung, anders als eine palliative Bestrahlung des Thorax, unzulässig war.</li> <li>• Bei den Kriterien für ein Fortführen der Studienbehandlung über eine radiologisch festgestellte Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 hinaus wurde das Kriterium des Fehlens von Symptomen und Anzeichen, einschließlich einer eindeutig auf eine Krankheitsprogression hindeutenden Verschlechterung der Laborwerte, gestrichen.</li> <li>• Hinzugefügt wurde die Möglichkeit, dass es Patienten, die durch die Behandlung mit Atezolizumab einen klinischen Nutzen erfahren, gestattet sein würde, die Behandlung mit Atezolizumab im Falle eines frühen Abbruchs der Studie nach Ermessen des zuständigen Prüfarztes fortzuführen.</li> <li>• Die Einschlusskriterien wurden dahingehend ergänzt, dass Patienten, die zuvor bereits eine Chemoradiotherapie zur Behandlung eines begrenzten SCLC (Limited disease) erhalten haben, nur mit kurativer Intention behandelt worden sein durften und seit des letzten Chemotherapie-, Strahlentherapie- oder Chemoradiotherapiezyklus seit Diagnose des SCLC ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 6 Monaten erfahren haben müssen.</li> <li>• Die Einschlusskriterien asymptotische ZNS-Metastasen betreffend wurden dahingehend geändert, dass keine Hinweise auf eine zwischenzeitliche Progression zwischen Ende der ZNS-gesteuerten Therapie und der Randomisierung vorliegen durften. Darüber hinaus wurde die Anforderung gestrichen, dass innerhalb von 7 Tagen nach der Randomisierung keine stereotaktische Bestrahlung vorgenommen worden sein durfte.</li> <li>• Von der 27-tägigen Halbwertszeit von Atezolizumab ausgehend, wurde die Nutzung einer Empfängnisverhütung durch weibliche Patienten auf 5 Monate nach der letzten Dosis Atezolizumab/Placebo ausgedehnt. Ferner wurden weibliche Patienten angewiesen, den zuständigen</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prüfarzt über eine eventuelle Schwangerschaft zu informieren, die während der Behandlung mit dem Studienmedikament oder in einem Zeitraum von 5 Monaten nach der letzten Dosis Atezolizumab/Placebo eintrat.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es erfolgte eine Klärung dahingehend, dass Patienten mit Verweilkathetern ungeachtet ihrer Drainagehäufigkeit zugelassen waren.</li> <li>• Das Ausschlusskriterium eine unkontrollierte oder symptomatische Hyperkalzämie betreffend wurde dahingehend überarbeitet, dass die Definition der Laboranforderungen zu Calcium, ionisiertem Calcium und korrigiertem Serumcalcium entfernt wurde.</li> <li>• Die Ausschlusskriterien dahingehend konkretisiert, dass Patienten mit einer Vorgeschichte von autoimmunbezogener Hypothyreose, die mit Schilddrüsenersatzhormonen behandelt worden waren, und Patienten mit kontrollierter Typ-I-Diabetes mit Insulintherapie für eine Studienteilnahme zugelassen waren.</li> <li>• Das Ausschlusskriterium bezüglich eines positiven HIV-Tests (Humanes Immundefizienzvirus) wurde insofern konkretisiert, dass alle Patienten auf HIV getestet werden mussten und Patienten mit positiven Testergebnissen ausgeschlossen wurden.</li> <li>• Nach Revision eines Ausschlusskriteriums wurde auch ein zerebrovaskulärer Unfall als signifikante Herz-Kreislauf-Erkrankung ausgewiesen.</li> <li>• Patienten mit Erkrankungen oder sonstigen Umständen, die ihre Fähigkeit, den Studienablauf zu verstehen, ihm zu folgen und/oder ihn einzuhalten, beeinträchtigten, wurde als Ein allgemeinmedizinisches Ausschlusskriterium hinzugefügt.</li> <li>• Die Revision eines weiteren Ausschlusskriteriums bestand darin, dass Patienten innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung sowie während der Behandlung und weitere 5 Monate nach der letzten Dosis Atezolizumab/Placebo keine Lebendimpfung erhalten durften.</li> <li>• In den Ausschlusskriterien wurden Angaben zur Behandlung mit systemischen Immunsuppressiva (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Kortikosteroide, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid und Anti-Tumornekrosefaktor-[TNF-]Wirkstoffe) in einem Zeitraum von 7 Tagen vor der Randomisierung spezifiziert. Patienten, die akute, systemische Immunsuppressiva erhalten haben (z. B. Kortikosteroide gegen Übelkeit, Erbrechen oder für das Management von bzw. als Prämedikation gegen allergische Reaktionen), konnten in Rücksprache mit und mit der Zustimmung des Medical Monitor aufgenommen werden. In diesen Fällen wurden zudem der Bedarf und die Dauer einer Auswaschung im Vorfeld der Randomisierung ebenfalls in Rücksprache mit dem Medical Monitor festgesetzt.</li> <li>• Eine klärende Änderung verweist darauf, dass Proben zur Überprüfung der PK und ADA von allen Patienten zu sammeln waren, um das Allocation Concealment zu wahren sowie darauf, dass die Behandlungszuweisung den für die Durchführung der PK- und ADA-Tests verantwortlichen Mitarbeiter des Sponsors gegenüber offengelegt werden würde, damit sie die für die Analyse geeigneten Proben bestimmen konnten. Proben von zum Placebo-Arm randomisierten Patienten wurden nur auf Anfrage hinsichtlich ihrer Atezolizumab-Konzentration überprüft. Atezolizumab-ADA-Proben, die an Tag 1 des 1. Zyklus genommen wurden, konnten für alle Patienten analysiert werden, während nachfolgend genommene Proben von zum Komparatorarm randomisierten Patienten nur auf Anfrage auf ADA</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>überprüft werden sollten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde klargestellt, dass die Behandlungszuweisung dem Sponsor gegenüber zum Zeitpunkt der konfirmatorischen Analyse des PFS entblindet werden wird.</li> <li>• Die Erläuterung, dass Zyklen, die keine Chemotherapie vorsahen, nicht der Gesamtzahl an Induktionstherapiezyklen zuzurechnen waren, wurde ergänzt.</li> <li>• Eine klärende Anmerkung mit dem Verweis, dass die Dosierung der Chemotherapie der im Protokoll aufgeführten Dosierung entsprechen sollte und dass die Infusionszeiten der Chemotherapie hingegen mit dem lokalen Pflegestandard in Einklang gebracht werden konnten, wurde ergänzt.</li> <li>• Pflanzliche Therapien wurden als verbotene Therapien gestrichen und die Aussage ergänzt, dass von der gleichzeitigen Anwendung pflanzlicher Therapien abgeraten wird, da über deren pharmakokinetischen Eigenschaften, Sicherheitsprofile und potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen keine Aussage getroffen werden können. Die Anwendung pflanzlicher Therapien war nach Ermessen des zuständigen Prüfarztes gestattet, sofern keine Wechselwirkungen mit den Studienmedikamenten bekannt waren und sie nicht in kurativer Intention bzgl. der Krebserkrankung verabreicht wurden.</li> <li>• Betreffend das Screenings wurde darauf hingewiesen, dass zum Zeitpunkt der Voruntersuchung entweder ein CT (Computertomographie)- oder ein MRT-Scan (Magnetresonanztomographie) des Beckens erforderlich war.</li> <li>• Bezüglich der Überprüfung der Schilddrüsenfunktion wurde konkretisiert, dass das Gesamt-Triiodthyronin (T3) nur an Standorten analysiert werden sollte, an denen nicht zugleich das freie T3 überprüft wurde.</li> <li>• Aufgrund einer Revision der klinischen Daten zu Atezolizumab wurde die Anforderung Untersuchung auf das Epstein-Barr-Virus betreffend gestrichen.</li> <li>• Eine weitere Erläuterung verwies darauf, dass eine Untergruppe von circa 40 Patienten an ausgewählten Standorten zusätzlichen PK-Tests auf Carboplatin und Etoposid unterzogen werden sollte.</li> <li>• Biomarker-Blutproben sollen nicht während der Voruntersuchung genommen werden. Die Blutprobe für die Biomarker-Ausgangswerte sollte an Tag 1 von Zyklus 1 genommen werden und die Proben sollten vor der Verabreichung eines Studienmedikaments genommen werden.</li> <li>• Eine Erläuterung erfolgte dahingehend, dass eine Tumorprobe aus der Zeit vor der Behandlung aus Archiv- oder frischem Gewebe vorliegen durfte und diese im Vorfeld der Randomisierung oder innerhalb von 4 Wochen nach der Randomisierung gemeinsam mit dem assoziierten Pathologiebericht eingereicht werden sollte. Obwohl alle verfügbaren Gewebeproben eingereicht werden konnten wurden darüber hinaus bevorzugte Probenarten aufgenommen. Es wurde nachdrücklich dazu aufgefordert, die repräsentativen Tumorproben für eine explorative Analyse der Biomarker, inkl., aber nicht beschränkt auf den PD-L1-Status, in Paraffinblöcken (bevorzugt) oder auf 10 (oder mehr) seriellen, frisch geschnittenen, ungefärbten Trägern einzureichen. Auf Anfrage des Prüfarztes kann Foundation Medicine bei auswertbaren Gewebeproben aus der Zeit vor der Behandlung ein NGS durchführen.</li> <li>• Tumorgewebeproben aus der Zeit vor der Behandlung von Patienten, die als für die Aufnahme in die Studie ungeeignet erachtet wurden,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>waren nicht später als 6 Wochen nach der Eignungsbestimmung zurückzugeben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzt wurden bevorzugte Probearten für optionale Tumorproben nach Abschluss der Induktionstherapie. Darüber hinaus wurde ein Verweis ergänzt, dass Foundation Medicine auf Anfrage des Prüfarztes bei auswertbaren Gewebeproben eine NGS durchführen kann.</li> <li>• Erläutert wurde, dass, sofern klinisch möglich, zum Zeitpunkt der radiologischen Progression die Durchführung einer Tumorbiopsie empfohlen wurde, vorzugsweise innerhalb von 40 Tagen nach der radiologischen Progression oder vor dem Beginn der nächsten Krebstherapie, je nachdem, welcher Zeitpunkt zuerst eintrat. Darüber hinaus wurden bevorzugte Probearten genannt und darauf verwiesen, dass Foundation Medicine auf Anfrage des Prüfarztes bei auswertbaren Gewebeproben eine NGS durchführen kann.</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass Serumproben für PK- und Immunogenitätsanalysen, die für die zusätzliche Methodenentwicklung, die Validierung von Testverfahren und die Kennzeichnung genutzt werden konnten, nicht später als 5 Jahre nach der Fertigstellung des abschließenden klinischen Studienberichts vernichtet werden mussten.</li> <li>• Anwendungshäufigkeit der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 der EORTC sowie des Fragebogens EQ-5D-5L wurde modifiziert. Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 absetzten (z. B. Toxizität), mussten diese Fragebögen bei jedem Tumorbewertungstermin bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 ausfüllen, sofern der jeweilige Patient seine Einwilligung nicht zurückzog oder der Sponsor die Studie beendete, je nachdem, welcher Fall zuerst eintrat.</li> <li>• Patienten, deren Muttersprache auf dem ePRO-Gerät nicht verfügbar war oder die nach der entsprechenden Einweisung seitens des Prüfarztes als unfähig erachtet wurden, ihre ePRO-Beurteilung einzugeben, wurden von der Teilnahme an den ePRO-Beurteilungen freigestellt.</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass Beurteilungen, die innerhalb von 96 Stunden vor Tag 1 des 1. Zyklus erfolgt waren, nicht an Tag 1 des 1. Zyklus wiederholt werden mussten.</li> <li>• Die mit Atezolizumab assoziierten Risiken wurden aktualisiert und es wurde Bezug auf die Prüferinformation (Investigator-Broschüre) genommen.</li> <li>• Es wurde erläutert dass, falls nach Auffassung des zuständigen Prüfarztes eine Toxizität ausschließlich auf einen Bestandteil der Studienbehandlung zurückzuführen war und die Dosis oder Verabreichung dieses Bestandteils verzögert oder angepasst wurde, keine Anpassung der Dosis oder Verabreichung der anderen Bestandteile der Studienbehandlung erforderlich war und diese, sofern keine Kontraindikation vorlag, verabreicht werden konnten.</li> <li>• Der maximale Zeitraum, über die Gabe von Atezolizumab sistiert werden konnte, beträgt 105 Tage nach der letzten Dosis Atezolizumab; Ausnahmen setzen die Zustimmung des Medical Monitor voraus.</li> <li>• Die Richtlinien für die Anpassung der Carboplatin- und Etoposid-Dosen wurden zugunsten ihrer Verständlichkeit und Folgerichtigkeit überarbeitet.</li> <li>• Erläuternd wurde ergänzt, dass eine Hospitalisierung aufgrund des Bedarfs eines Patienten an ambulanter Pflege außerhalb der üblichen Öffnungszeiten einer Ambulanz, statt als SUE als UE gemeldet werden sollte.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Forderung nach einer Untersuchung der Tumorreaktion im Zuge des Besuchs bei Absetzen der Behandlung wurde entfernt.</li> <li>• Die Forderung nach einer Urinanalyse, die in allen Behandlungszyklen und im Zuge des Besuchs bei Absetzen der Behandlung vorgenommen werden sollte, wurde entfernt. Somit war die Urinanalyse lediglich im Zuge der Voruntersuchung erforderlich und sollte im weiteren Verlauf der Studie nur bei klinischer Indikation durchgeführt werden.</li> <li>• Es wurden Erläuterungen zur Definition des SCLC mit beschränkter beziehungsweise extensiver Ausbreitung und weiterer Angaben ergänzt.</li> </ul> <p><u>Protokolländerung 3 (Version 4) – 29. August 2017</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der SAP und das Timing für die Wirksamkeitsanalysen zu PFS und OS im Zuge der globalen Studie wurden modifiziert. Das OS-Ereignis-Patienten-Verhältnis für die Interimanalyse des OS wurde von 45 % auf 55 % angehoben, während das Verhältnis für die abschließende OS-Analyse von 74 % auf 70 % abgesenkt wurde. Die Interimanalyse des OS für den Zeitpunkt, an dem 258 OS-Ereignisse eingetreten sein würden, wurde entfernt. Infolge dieser Änderungen wurden für die abschließende OS-Analyse 280 Todesfälle erforderlich, welche geschätzt 31 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten erreicht sein würden – ggü. 298 OS-Ereignissen nach 37 Monaten und einem Ereignis-Patienten-Verhältnis von 74 %. Diese Änderungen erfolgten, um Konsistenz mit weiteren Studien des Atezolizumab-Erstlinien-Lungenkrebsprogramms zu gewährleisten. Die Multiplizitätsstrategie wurde von einer Alpha-Verteilung auf ein gruppensequentielles Holm-Verfahren umgestellt, sodass das für PFS verwendete Alpha bei signifikantem PFS für das OS wiederverwendet werden kann, und vice versa, um Alpha möglichst effizient zu nutzen und die statistische power zu maximieren.</li> <li>• Die sekundären Zielkriterien und Parameter bezüglich der durch die Prüfarzte beurteilten Zeitspanne des Ansprechens (TIR = Time-in-Response) und der TTR gemäß RECIST v1.1 wurden entfernt, um Konsistenz mit weiteren Studien des Atezolizumab-Erstlinien-Lungenkrebsprogramms zu gewährleisten.</li> <li>• Die explorativen Zielkriterien und Parameter bezüglich der durch die Prüfarzte beurteilten Krankheitskontrollrate (DCR = Disease control rate), der TIR und TTR gemäß modifizierter RECIST v1.1 sowie des PFS, OS, der ORR, der DOR, TIR, TTR und DCR in der PD-L1 spezifizierten Population und das durch die Prüfarzte beurteilte DCR gemäß RECIST v1.1 wurden entfernt um Konsistenz mit weiteren Studien des Atezolizumab-Erstlinien-Lungenkrebsprogramms zu gewährleisten.</li> <li>• Die Definition des Studienendes wurde aktualisiert. Die Studie sollte als beendet erachtet werden, sobald alle folgenden Kriterien erfüllt sein würden: der letzte Besuch des letzten Patienten (LPLV = Last patient last visit) hat stattgefunden (d. h., der letzte Patient der globalen Studie und der erweiterten Aufnahmephasen in China); unter den randomisierten Patienten der globalen Aufnahmephasen wurden circa 280 Todesfälle beobachtet und in der in China aufgenommenen ITT-Population sind genügend OS-Ereignisse eingetreten.</li> <li>• Der Zweck einer Not-Entblindung wurde weiter erläutert. Wird Entblindung für das Management eines UE erforderlich, bei welchem die Maßnahmen durch Kenntnis der Behandlungszuweisung beeinflusst werden, war der zuständige Prüfarzt berechtigt, den Behandlungscode mittels IxRS zu brechen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erläuterung, dass bei der Voruntersuchung Vitalzeichen gemessen und erfasst wurden.</li> <li>• Es wurde ein Zeitfenster für das Ausfüllen der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 der EORTC sowie des EQ-5D-5L PRO während der Nachbeobachtung (Survival Follow-up) hinzugefügt. Diese Fragebögen sollten bei jedem geplanten Besuch während der Studienbehandlung sowie während der Nachbeobachtung 3 Monate (<math>\pm 30</math> Tage) und 6 Monate (<math>\pm 30</math> Tage) nach einer radiologischen Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 (oder nach 3 Monaten [<math>\pm 30</math> Tage] und 6 Monaten [<math>\pm 30</math> Tage] nach dem Absetzen der Behandlung im Falle von Patienten, die die Studienbehandlung nach einer Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 fortgesetzt hatten) auf dem elektronischen PRO-Tablet ausgefüllt werden.</li> <li>• Ergänzt wurde die Erläuterung, dass alle Patienten in regelmäßigen Abständen kontaktiert werden sollten, um Informationen zum Überleben und neuen Krebstherapien zu erhalten, sofern der jeweilige Patient seine Studienteilnahme nicht widerrufen hat. Hat ein Patient seinen Rücktritt von der Studienteilnahme erklärt, soll diese vonseiten des Prüfarztes unterzeichnete Erklärung den Quelldokumenten hinzugefügt werden.</li> <li>• Falls dem Versorgungsstandard der jeweiligen Region entsprechend, sollen Hydrogencarbonat- oder Gesamt-CO<sub>2</sub>-Werte erfasst werden.</li> <li>• Das Verfahren zur Meldung von Todesfällen und Ereignissen, welche nach dem UE-Berichtszeitraum eintraten, sowie die Anweisungen zur Meldung von zu Hospitalisierung führenden UEs wurde erläutert.</li> <li>• Die Berichtsverfahren für Todesfälle wurden modifiziert, um die Nutzung des Begriffs „plötzlicher Tod“ („sudden death“) im UE-Abschnitt des eCRF zu vermeiden, sofern er nicht um die mutmaßliche Todesursache (z. B. „plötzlicher Herztod“) ergänzt wird, da die Nutzung des Begriffs „plötzlicher Tod“ eine an den Standort gerichtete Anfrage vonseiten des Sponsors zur Klärung der Todesursache erfordern würde.</li> <li>• Hinzugefügt wurde, dass der Sponsor UE nicht aus PRO-Daten ableiten darf und von den Studienzentren nicht erwartet wurde, PRO-Daten hinsichtlich UE zu überprüfen.</li> <li>• Das durch eine zusätzliche Zensierungsregel bezüglich verpasster Besuche definierte PFS wurde in eine Sensitivitätsanalyse abgeändert, um Konsistenz mit weiteren Studien des Atezolizumab-Erstlinien-Lungenkrebsprogramms zu gewährleisten.</li> <li>• Die Auswirkungen einer nicht protokollgemässen Krebstherapie auf das OS sollten mittels Sensitivitätsanalyse beurteilt werden, indem der Tag vor Initiierung der nicht protokollgemässen Therapie als Stichtag für die Zensur gilt, um Konsistenz mit weiteren Studien des Atezolizumab-Erstlinien-Lungenkrebsprogramms zu gewährleisten. Erläutert wurde zudem, dass der Sponsor alle Protokollabweichungen überprüft hat und prospektive Anfragen nach Protokollabweichungen nicht zugelassen waren.</li> </ul> <p><u>Protokolländerung 4 (Version 5) – 27. Februar 2018</u></p> <p>Protokoll GO30081 Version 5 umfasste eine länderspezifische Änderung, um der Forderung der spanischen Gesundheitsbehörde (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) Folge zu leisten, welche vorgab, Richtlinien zur Betreuung Atezolizumab-spezifischer UE in das Protokoll aufzunehmen, die auch den Prüfinformation (Investigator-Broschüre) hinzugefügt wurden.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Protokolländerung 5 (Version 6)</u> – 28. Oktober 2018</p> <p>Das Protokoll GO30081 Version 5 wurde geändert, um die Liste der Risiken für Atezolizumab zu aktualisieren. Des Weiteren wurden die Leitlinien bezüglich der Behandlung von Patienten mit Atezolizumab-assoziierten UE überarbeitet, um Nephritis einzuschließen.</p> <p>Weitere kleine Änderungen wurden vorgenommen, um die Übersichtlichkeit und Einheitlichkeit zu verbessern.</p> <p>Substanzielle neue Informationen erscheinen in Kursivschrift. Diese Änderung stellt eine kumulative Änderung zum Originalprotokoll dar.</p> <p><u>Protokolländerung 6 (Version 7)</u> – 06. März 2019</p> <p>Das Protokoll GO30081 Version 6 wurde zuvor lokal geändert (Spanien und China). Diese Änderungen wurden dann in die globale Version (Version 7) aufgenommen. Zusätzlich gibt es einige Änderung die komplett neu sind (bisher nicht Teil von lokalen Veränderungen). Die kumulierten Änderungen aus den lokalen Ergänzungen sowie die neuen Änderungen beinhalten folgendes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Klarstellung der Definition „Studierende“ wurde eine textliche Passage hinzugefügt, um deutlich zu machen, dass Patienten, die immer noch eine Studienbehandlung erhalten oder sich in der Nachbeobachtung befinden, möglicherweise in eine nicht-interventionelle Studie aufgenommen werden können (Abschnitt 3.2).</li> <li>• Um die Verwendung von Proben nach dem Widerruf der Einwilligung des Patienten zu klären, wurde ein weiterer Abschnitt hinzugefügt (Abschnitt 4.5.6).</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass nach Widerruf der Einwilligung zur Teilnahme im Roche Clinical Repository (RCR), die verbleibenden RCR-Proben zerstört werden oder nicht mehr dem Patienten zugeordnet werden können.</li> </ul> <p>Des Weiteren wurden Anweisungen bezüglich des Widerrufs der Einwilligung zur Teilnahme im RCR nach Beendigung der Studie am Prüfzentrum (Site closure) dahingehend verändert, dass der Prüfer den Sponsor per E-Mail mit Angabe der Studien- und Patientennummer (<a href="mailto:global_rcr-withdrawal@roche.com">global_rcr-withdrawal@roche.com</a>) informieren muss, sobald ein Patient die Einwilligung widerruft.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurden Änderungen hinzugefügt, um das Protokoll mit dem SAP (Version 2 und Version 3) für die globale Kohorte abzustimmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○Der SAP Version 1 der Studie GO30081 wurde geändert, um den Zeitrahmen für die finale statistische Analyse vor Datenbanksperr (Database lock) und Entblindung festzulegen. In SAP Version 1 war die Durchführung der Interim- und finalen Analyse des OS geplant nachdem 220 bzw. 280 Todesfälle auftraten, d. h. wenn bei 55 % bzw. 70 % der Patienten ein Ereignis auftrat. Aktuelle Daten aus der Studie GO29436, die außerhalb der Studie GO30081 liegen, weisen darauf hin, dass der Behandlungseffekt auf das OS möglicherweise verzögert ist und eine genaue Einschätzung des Ausmaßes des Behandlungseffektes länger als ursprünglich erwartet dauert. Demzufolge wurde die Interim- und finale Analyse zu späteren Zeitpunkten geplant, d. h. wenn das Todesereignis zu Patienten-Verhältnis 60 % bzw. 77 % erreicht, was 240 Ereignissen für die OS-Interimanalyse und 306 Ereignissen für die finale OS-Analyse entspricht. Das Timing der Analyse des PFS wird entsprechend angepasst und sollte zeitgleich mit der OS-Interimanalyse stattfinden. Zu diesem Zeitpunkt</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden 295 PFS-Ereignisse erwartet (Abschnitte 3.2, 6.1, und 6.8.1).</p> <p>oDer SAP Version 2 der Studie GO30081 wurde aufgrund des potenziellen Risikos einer Überstratifizierung, vor Datenbanksperrung (Database lock) und Entblindung, geändert (Akazawa et al. 1997). Wenn mindestens ein Stratum (d. h. eine Kombination auf Ebene der Stratifizierungsfaktoren zwischen Geschlecht [männlich vs weiblich], Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] Performances Status [0 vs 1], und Vorhandensein von Hirnmetastasen [Ja vs Nein] per IxRS) weniger als 10 Ereignisse hat (PFS oder OS), wird der Stratifizierungsfaktor (einer von 3 Stratifizierungsfaktoren: Geschlecht, ECOG Performances Status und Vorhandensein von Hirnmetastasen per IxRS) mit der geringsten Anzahl an Patienten aus der stratifizierten Analyse ausgeschlossen. Die Ausschließung von Stratifizierungsfaktoren wird fortgesetzt bis kein Stratum mit weniger als 10 Ereignissen vorliegt (PFS oder OS Ereignisse). Die endgültige Anzahl an Stratifizierungsfaktoren, die in stratifizierten Analysen verwendet werden, werden auf alle Endpunkte, wo stratifizierte Analysen geplant sind, angewendet (Abschnitte 6.4 und 6.4.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der SAP und der Zeitpunkt für die Wirksamkeitsanalysen bezüglich PFS und OS in der China-Erweiterungskohorte wurden angepasst (Abschnitt 6.1.1). Die PFS-Analyse wird durchgeführt, wenn ungefähr 90 PFS-Ereignisse in der China Erweiterungskohorte aufgetreten sind, was einer Wahrscheinlichkeit von 74,5 % entspricht, einen wie in der Globalen Studie beobachteten Behandlungseffekt von 50 % zu erreichen. Die OS-Analysen werden durchgeführt, wenn etwa 55 Todesfälle in der China Erweiterungskohorte aufgetreten sind und werden durch längere Nachbeobachtung aktualisiert, wenn ungefähr 83 Ereignisse in der gleichen Population aufgetreten sind. Diese Änderungen werden nach dem Auslesen der Daten (Data readout) der Globalen Kohorte eingeführt, welche die positive Wirkung von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid als Erstlinientherapie für Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage) gezeigt hat.</li> <li>• Abschnitt 5.1.1 wurde geändert, um den derzeitigen Risikobezeichnungen von Atezolizumab zu entsprechen. Informationen bezüglich der Behandlung von Atezolizumab-spezifischen UE wurden in einem neuen Anhang eingeführt (Anhang 12). In diesem Anhang befinden sich auch neue Richtlinien für den Umgang mit Myositis und textliche Passagen in Bezug auf die Tatsache, dass die systemische Immunaktivierung ein potenzielles Risiko mit Atezolizumab ist, unabhängig davon ob Atezolizumab allein oder in Kombination mit anderen immunmodulierenden Präparaten verabreicht wird. Die Abschnitte 5.1.1, 5.1.5, 5.1.6.1 und 5.1.8 wurden aktualisiert (und Abschnitt 5.1.6.1 wurde in Anhang 12 verschoben), um die Ergänzung von Anhang 12 anzupassen.</li> <li>• Die Definition des Konsistenz-Kriteriums wurde aus Abschnitt 6.9 (China Subgruppen Analysen) entfernt, da die Bewertung auf den Gesamtdaten Daten beruhen sollen.</li> <li>• Anhang 10 (Vorsichtsmaßnahmen für die Anaphylaxie) wurde geändert, um die Voraussetzung für die Verwendung eines Tourniquets anzupassen. Aufgrund des begrenzten therapeutischen Vorteils und des Risikos Zeit für wichtigere Messungen zu verlieren, wird die Anwendung eines Tourniquets nicht mehr empfohlen. (Ring J, Beyer K,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Biedermann T, et al. Allergo J Int. 2014;23(3):96-112).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weitere textliche Änderungen wurden hinzugefügt, um die Konsistenz mit den aktuellen Richtlinien von Roche bezüglich der Datenspeicherung zu gewährleisten und um strengeren lokalen Anforderungen gerecht zu werden (sofern vorhanden) (Abschnitt 7.6)</li> <li>• Es wurden textliche Anpassungen hinzugefügt, um zu zeigen, dass die Studie die geltenden lokalen, regionalen und nationalen Gesetze befolgt (Abschnitt 8.1)</li> </ul> <p>Weitere geringfügige Änderungen wurden vorgenommen, um die Verständlichkeit und Einheitlichkeit zu verbessern. Neue wesentliche Informationen erscheinen in Kursivschrift. Dieser Änderungsantrag vertritt kumulative Änderungen am Originalprotokoll</p>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b> Patienten, die alle folgenden Kriterien erfüllt haben, waren für eine Studienteilnahme geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschriebene Einwilligungserklärung</li> <li>• Männer und Frauen <math>\geq 18</math> Jahre.</li> <li>• Histologisch oder zytologisch bestätigtes ES-SCLC (gemäß Klassifizierungssystem der Veterans Administration Lung Study Group (VALG))</li> <li>• ECOG-Performances Status von 0 oder 1.</li> <li>• Keine vorherige systemische Therapie zur Behandlung des ES-SCLC.</li> <li>• Patienten, denen zuvor eine Chemoradiotherapie zur Behandlung eines limitierten SCLC (Limited disease) verabreicht worden war, mussten diese mit kurativer Intention erhalten haben und seit dem letzten Chemo-, Strahlentherapie- oder Chemoradiotherapie-Zyklus seit Diagnose des ES-SCLC (Extensive disease) ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 6 Monaten aufweisen.</li> <li>• Patienten mit einer Vorgeschichte behandelter, asymptomatischer ZNS-Metastasen wurden als für die Studie geeignet erachtet, sofern sie alle folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nur supratentorielle und zerebellare Metastasen (d. h. keine Metastasen im Mittelhirn, Pons, der Medulla oder des Rückenmarks).</li> <li>○ Kein kontinuierlicher Bedarf an Kortikosteroiden zur Behandlung der ZNS-Erkrankung.</li> <li>○ Keine Hinweise auf ein zwischenzeitliches Fortschreiten zwischen der ZNS-gesteuerten Therapie und der Randomisierung.</li> <li>○ Patienten mit neuen, im Zuge des Screening-Scan nachgewiesenen asymptomatischen ZNS-Metastasen, sollten eine radiologische und/oder chirurgische Therapie zur Behandlung der ZNS-Metastasen erhalten. Nach der Behandlung konnten die Patienten ohne Durchführung eines zusätzlichen Gehirn-Scans als geeignet erachtet werden, sofern sie alle weiteren Kriterien erfüllten.</li> </ul> </li> <li>• Messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1.</li> <li>• Zuvor bestrahlte Läsionen konnten nur als messbare Erkrankung eingestuft werden, wenn die Krankheitsprogression an dieser Stelle seit der Bestrahlung eindeutig dokumentiert worden war und die zuvor</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bestrahlte Läsion nicht den einzigen Krankheitsherd darstellte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adäquate hämatologische und Endorganfunktion, definiert durch folgende, 14 Tage vor der Randomisierung erzielte Laborergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtzahl Neutrophile Granulozyten (ANC = Absolute neutrophil count) <math>\geq 1.500</math> Zellen/<math>\mu</math>l ohne Unterstützung durch Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (GSF = Granulocyte-colony stimulating factor).</li> <li>○ Lymphozytenzahl <math>\geq 500</math> /<math>\mu</math>l</li> <li>○ Thrombozytenzahl <math>\geq 100.000</math> /<math>\mu</math>l ohne Transfusion</li> <li>○ Hämoglobin <math>\geq 9,0</math> g/dl; Patienten konnten transfundiert werden, um dieses Kriterium zu erfüllen.</li> <li>○ International normalized ratio (INR) oder aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT = Activated partial thromboplastin time) <math>\leq 1,5</math>mal so hoch wie die Obergrenze des Normbereichs (ULN = Upper limit of normal). Dies bezieht sich nur auf nicht mit Antikoagulantien behandelte Patienten; Patienten unter Antikoagulantien sollten eine stabile Dosis erhalten.</li> <li>○ Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT) und alkalische Phosphatase <math>\leq 2,5</math>mal ULN, mit den folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patienten mit dokumentierten Lebermetastasen: AST und/oder ALT <math>\leq 5</math>mal ULN.</li> <li>▪ Patienten mit dokumentierten Leber- oder Knochenmetastasen: Alkalische Phosphatase <math>\leq 5</math>mal ULN.</li> </ul> </li> <li>○ Bilirubinspiegel im Serum <math>\leq 1,25</math>mal ULN; Patienten mit bekanntem Morbus Meulengracht konnten bei einem Serumbilirubinspiegel von <math>\leq 3</math>mal ULN aufgenommen werden.</li> <li>○ Kreatininspiegel im Serum <math>\leq 1,5</math>mal ULN.</li> </ul> </li> <li>• Patienten mussten eine Tumorgewebeprobe aus der Zeit vor der Behandlung einreichen, wobei alle verfügbaren Gewebeproben vorgelegt werden konnten. Die Einreichung der Gewebeprobe sollte vor oder innerhalb von 4 Wochen nach der Randomisierung erfolgen, jedoch war die Aufnahme der Patienten in die Studie auch möglich, bevor eine Tumorgewebeprobe aus der Zeit vor der Behandlung vorlag.</li> <li>• Bei Frauen im gebärfähigen Alter war die Zustimmung zur Abstinenz oder der Anwendung von Methoden zur Empfängnisverhütung mit einer Ausfallrate von <math>&lt; 1</math> % pro Jahr für die Dauer der Behandlung und für mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erforderlich. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eine Frau wurde als gebärfähig erachtet, wenn sie ihre Menarche hatte, die Postmenopause noch nicht erreicht war (12 zusammenhängende Monate Amenorrhö ohne andere erkennbare Ursache als die Menopause) und sich keiner chirurgischen Sterilisation unterzogen hat (Entfernung der Ovarien und/oder des Uterus).</li> <li>○ Beispiele für Empfängnisverhütungsmittel mit einer Ausfallrate von <math>&lt; 1</math> % pro Jahr umfassten die beidseitige Tubusligatur, Sterilisation des Mannes, etablierte, ordnungsgemäße Anwendung hormoneller Kontrazeption und hormonfreisetzende Intrauterin- oder Kupfer-Intrauterinpressare.</li> <li>○ Die Verlässlichkeit sexueller Abstinenz sollte im Verhältnis zur Dauer der klinischen Studie und der bevorzugten und gewohnten Lebensführung des Patienten bewertet werden. Zyklische</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abstinenz (d. h. durch die Kalender-, Ovulations-, symptothermale oder Postovulationsmethode) und Interruptus wurden als unzulässige Methoden zur Empfängnisverhütung erachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für Männer: Zustimmung zur Abstinenz (Unterlassung heterosexuellen Geschlechtsverkehrs) oder Anwendung von Maßnahmen zur Empfängnisverhütung wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sofern weibliche Partner im gebärfähigen Alter oder schwangere weibliche Partner gemeldet worden waren, mussten Männer für die Dauer der Chemotherapie (d. h. mit Carboplatin und Etoposid) und für mindestens 6 Monate nach der letzten Chemotherapie-Dosis zur Vermeidung einer Exposition des Embryos abstinenz bleiben oder Kondome benutzen.</li> <li>○ Die Verlässlichkeit sexueller Abstinenz sollte im Verhältnis zur Dauer der klinischen Studie und der bevorzugten und gewohnten Lebensführung des Patienten bewertet werden. Zyklische Abstinenz (d. h. durch die Kalender-, Ovulations-, symptothermale oder Postovulationsmethode) und Interruptus wurden als unzulässige Methoden zur Empfängnisverhütung erachtet.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive oder unbehandelte ZNS-Metastasen gemäß CT- oder MRT-Scans im Rahmen der Voruntersuchung oder vorhergehenden radiologischen Untersuchungen.</li> <li>• Quetschungen des Rückenmarks, die bis dato durch chirurgische Eingriffe und/oder Bestrahlung nicht endgültig behandelt worden waren, oder zuvor diagnostizierte und behandelte Quetschungen des Rückenmarks ohne Belege dafür, dass die Erkrankung über einen Zeitraum von <math>\geq 1</math> Woche vor der Randomisierung klinisch stabil war.</li> <li>• Leptomeningeale Erkrankung.</li> <li>• Unkontrollierte Pleuraergüsse, Perikardergüsse oder Aszites, die sich wiederholende Drainagevorgänge erforderten (einmal im Monat oder häufiger). Patienten mit Verweilkathetern (z. B. PleurX<sup>®</sup>) wurden ungeachtet ihrer Drainagehäufigkeit zugelassen.</li> <li>• Patienten mit unkontrollierter oder symptomatischer Hyperkalzämie, die vor der Randomisierung Denosumab erhielten, mussten bereit und geeignet sein, die Einnahme abzubrechen und das Medikament für die Dauer der Studie durch ein Bisphosphonat ersetzen.</li> <li>• Andere maligne Erkrankungen als SCLC, die in einem Zeitraum von 5 Jahren vor der Randomisierung aufgetreten waren, mit Ausnahme von Erkrankungen mit vernachlässigbarem Risiko bezüglich Metastasen oder Tod (z. B. erwartetes OS nach 5 Jahren von <math>&gt;90</math> %) sowie Erkrankungen, deren Behandlung voraussichtlich eine Heilung zur Folge haben würde (wie hinreichend behandeltes Karzinom in situ in der Zervix oder Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome, lokalisiertes und mit kurativer Intention chirurgisch behandeltes Prostatakarzinom, mit kurativer Intention chirurgisch behandeltes duktales Karzinom in situ [DCIS = Ductal carcinoma in situ]).</li> <li>• Frauen die schwanger waren, stillten oder beabsichtigten, im Verlauf der Studie schwanger zu werden.</li> <li>• Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, einschließlich aber nicht beschränkt auf Myasthenia gravis, Myositis, Autoimmunhepatitis, systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, chronisch-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>entzündliche Darmerkrankungen, eine mit dem Antiphospholipid-Syndrom assoziierte vaskuläre Thrombose, granulomatöse Polyangiitis, das Sjögren-Syndrom, das Guillain-Barré-Syndrom, multiple Sklerose, Vaskulitis und Glomerulonephritis.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit einer Vorgeschichte von autoimmunvermittelter Hypothyreose und festgesetzter Dosis eines Schilddrüsenersatzhormons wurden als geeignet erachtet. Ebenso Patienten mit kontrolliertem Typ-I-Diabetes mellitus und Insulintherapie.</li> <li>○ Patienten mit Ekzemen, Psoriasis, Lichen simplex chronicus oder Vitiligo mit ausschließlich dermatologischen Manifestationen (z. B. ohne Psoriasis-Arthritis) wurden zugelassen, sofern sie die folgenden Bedingungen erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hautausschlag, der weniger als 10 % der Körperoberfläche bedeckt.</li> <li>▪ Die Erkrankung war bei Studienbeginn gut kontrolliert und erforderte topische Steroide mit nur geringer Wirksamkeit.</li> <li>▪ Keine akuten Exazerbationen der Grunderkrankung in den vergangenen 12 Monaten (kein Bedarf an Psoralen plus UV-A (PUVA), Methotrexat, Retinoide, biologische Wirkstoffe, orale Calcineurininhibitoren oder hochwirksame oder orale Steroide).</li> </ul> </li> <li>• Vorgeschichte einer idiopathischen Lungenfibrose (inkl. Pneumonitis), organisierende Pneumonie (z. B. Bronchiolitis obliterans), arzneimittel-induzierten Pneumonitis, idiopathische Pneumonitis oder Hinweise auf eine aktive Pneumonitis in der CT. Eine Vorgeschichte einer Strahlenpneumonitis im Strahlungsfeld (Fibrose) wurde als zulässig erachtet.</li> <li>• Positive Ergebnisse des Tests auf HIV. Alle Patienten wurden auf HIV getestet; Patienten, die positiv getestet wurden, wurden ausgeschlossen.</li> <li>• Patienten mit aktiver Hepatitis B (chronisch oder akut; definiert als positives Ergebnis eines Hepatitis-B-Oberflächenantigen Tests (HbsAg = Hepatitis B surface antigen) im Zuge der Voruntersuchung) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit einer früheren HBV-Infektion (Hepatitis-B-Virus) oder einer aufgelösten HBV-Infektion (definiert als 57Vorhandensein eines Hepatitis B Core-Antikörpers [HbcAb = Hepatitis B core antibody] und Nichtvorliegen von HBsAg) wurden als geeignet erachtet. Für diese Patienten musste vor der Randomisierung HBV- Desoxyribonukleinsäure (DNA = Deoxyribonucleic Acid) vorliegen.</li> <li>○ Patienten mit positivem Ergebnis eines Tests auf HCV-Antikörper wurden nur dann als geeignet erachtet, wenn die HCV-RNA eine negative Polymerasekettenreaktion (PCR = Polymerase chain reaction) aufwies.</li> </ul> </li> <li>• Aktive Tuberkulose.</li> <li>• Schwere Infektion zum Zeitpunkt der Randomisierung, einschließlich aber nicht beschränkt auf eine Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen im Zuge einer Infektion, Bakteriämie oder einer schweren Pneumonie.</li> <li>• Relevante kardiovaskuläre Erkrankung, wie Herzkrankheiten des Stadiums II oder höher gemäß New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation, Myokardinfarkt oder ein zerebrovaskulärer Unfall in</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einem Zeitraum von 3 Monaten vor Randomisierung, instabile Herzrhythmusstörungen oder eine instabile Angina. Patienten mit einer bekannten koronaren Herzkrankheit (KHK), einem kongestiven Herzversagen, das nicht die oben genannten Kriterien erfüllt, oder linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF = Left ventricular ejection fraction) &lt;50 % mussten einem festgesetzten Behandlungsschema folgen, das nach Ermessen des behandelnden Arztes und gegebenenfalls in Rücksprache mit einem Kardiologen optimiert wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umfangreicher chirurgischer Eingriff aus anderen Gründen als für die Diagnose in einem Zeitraum von 28 Tagen vor der Randomisierung oder die Erwartung, dass ein solcher umfangreicher chirurgischer Eingriff im Verlauf der Studie erforderlich würde.</li> <li>• Vorherige allogene Stammzelltransplantation oder Transplantation eines soliden Organs.</li> <li>• Andere Erkrankungen, metabolische Dysfunktionen, Funde ärztlicher Untersuchungen oder klinische Laborfunde, welche einen begründeten Verdacht bezüglich einer Erkrankung oder hinsichtlich Umständen liefern würden, die der Anwendung eines Prüfpräparats widersprachen, die Auswertung der Ergebnisse beeinträchtigen oder den Patienten im Hinblick auf behandlungsbedingte Komplikationen einem höheren Risiko aussetzen würden.</li> <li>• Patienten mit Erkrankungen oder sonstigen Umständen, die ihre Fähigkeit, den Studienablauf zu verstehen, ihm zu folgen und / oder ihn einzuhalten, beeinträchtigen.</li> <li>• Die Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat mit therapeutischer Absicht innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung.</li> <li>• Erhalt einer Lebendimpfung innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung oder Erwartung, dass eine solche Lebendimpfung im Verlauf der Studie erforderlich sein würde. Die Patienten durften innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung sowie während der Behandlung und weitere 5 Monate nach der letzten Dosis Atezolizumab / Placebo keine Lebendimpfungen (z. B. FluMist®) erhalten.</li> <li>• Vorhergehende Behandlung mit CD137-Agonisten oder Immun-Checkpoint-Blockadetherapien, einschließlich der therapeutischen Antikörper Anti-PD-1 oder Anti-PD-L1.</li> <li>• Behandlung mit systemischen Immunsuppressiva (inkl. aber nicht beschränkt auf Kortikosteroide, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid und Anti-TNF-Wirkstoffe) in einem Zeitraum von 7 Tagen vor der Randomisierung. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die akute, systemische Immunsuppressive erhalten haben (z. B. Kortikosteroide gegen Übelkeit, Erbrechen oder zur Handhabung von oder als Prämedikation gegen allergische Reaktionen), konnten in Rücksprache mit und mit der Zustimmung des Medical Monitor in die Studie aufgenommen werden. Bezüglich dieser Patienten sollten zudem der Bedarf und die Dauer einer Auswaschung im Vorfeld der Randomisierung ebenfalls in Rücksprache mit dem Medical Monitor festgesetzt werden.</li> <li>○ Die Nutzung inhalativer Kortikosteroide zur Behandlung chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen, von Mineralkortikosteroiden (z. B. Fludrocortison) für Patienten mit orthostatischer Hypotension und niedrig dosierter, ergänzender Kortikosteroide zur Behandlung einer Nebennierenrindeninsuffizienz war gestattet.</li> </ul> </li> <li>• Vorgeschichte einer schweren allergischen, anaphylaktischen Reaktion</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder anderer Überempfindlichkeitsreaktionen auf chimäre oder humanisierte Antikörper oder Fusionsproteine.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber Biopharmazeutika, die in den Ovarialzellen des chinesischen Zwerghamsters hergestellt wurden, oder ggü. einem der Bestandteile der Atezolizumab-Formulierung</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie war F. Hoffmann-La Roche Ltd. Der Sponsor war verantwortlich für die Gesamtleitung der Studie (Monitoring), die Arzneimittelversorgung, die Datenverwaltung, die statistische Analyse, die pharmakokinetische und pharmakodynamische Analyse, die Bildgebung mittels MRT, den Prozess zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit und die medizinischen Informationen in diesem Studienbericht.</p> <p><b><u>Globale Studienpopulation</u></b></p> <p>Der erste Patient wurde am 6. Juni 2016, der letzte Patient am 31. Mai 2017 randomisiert. Zeitpunkt für die konfirmatorische PFS- und OS Datenanalyse war der 24. April 2018.</p> <p>Die Patienten wurden aus 106 Zentren in 21 Ländern rekrutiert und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (n=202 zum Arm Placebo + CE, n=201 Patienten zum Arm Atezolizumab + CE). Die Anzahl der Patienten, die pro Land randomisiert wurden, ist nachfolgend mit der Anzahl der Zentren (in Klammern) zusammengefasst:</p> <p>Australien 11 (3), Brasilien 4 (3), Chile 6 (2), China 1 (1), Deutschland 9 (5), Frankreich 7 (4), Griechenland 11 (3), Italien 15 (6), Japan 42 (13), Mexiko 4 (1), Österreich 20 (4), Polen 45 (6), Russland 30 (6), Serbien 15 (3), Spanien 25 (6), Südkorea 17 (4), Taiwan 9 (3), Tschechische Republik 17 (3), Ungarn 19 (4), Vereinigte Staaten von Amerika 86 (22), Vereinigtes Königreich 10 (4)</p> <p><b><u>China-Erweiterungskohorte</u></b></p> <p>Der erste Patient wurde am 20. September 2016, der letzte am 26. März 2018 randomisiert. Zeitpunkt für die erste Datenanalyse war der 29. Oktober 2018. Zeitpunkt für die zweite Datenanalyse war der 24. Januar 2019.</p> <p>Die Patienten wurden aus insgesamt 12 Zentren in China und Taiwan rekrutiert und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (n=53 zum Arm Placebo + CE, n=57 Patienten zum Arm Atezolizumab + CE). Die Anzahl der Patienten, die pro Land randomisiert wurden, betrug für China 100 Patienten in 9 Zentren und für Taiwan 10 Patienten in 3 Zentren.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b><u>Gesamtdesign der Studie</u></b></p> <p>Die Induktionsphase umfasste vier Zyklen Atezolizumab bzw. Placebo plus Chemotherapie mit einer Zykluslänge von je 21 Tagen. Die Studie umfasste zur Sicherheit eine Phase-I-Einleitungsphase (Run-in), um die Verträglichkeit des Medikaments nachzuweisen. Nachdem jedem Behandlungsarm eine Mindestanzahl von 12 Patienten zugewiesen worden war, die daraufhin mindestens zwei Zyklen der Studienbehandlung erhalten hatten, wurden entblindete Sicherheitsdaten von einem unabhängigen Komitee (Independent data monitoring committee; iDMC) überprüft. Im weiteren Verlauf überprüfte das iDMC Sicherheitsdaten circa alle 6 Monate.</p> <p>Nach der Induktionsphase erhielten die Patienten eine Erhaltungstherapie mit Atezolizumab oder Placebo. Eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels war während der Erhaltungstherapie gemäß dem lokalen Versorgungsstandard zulässig und wurde mittels eCRF erfasst. Eine Bestrahlung des Thorax mit der Absicht der Heilung oder der Absicht der Beseitigung einer Reststrahlkrankung war unzulässig, im Gegensatz zu einer palliativen Bestrahlung des Thorax.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation				
		<p><b>Dosierung und Verabreichung</b></p> <p>Die Induktionsphase umfasste vier Zyklen Atezolizumab bzw. Placebo plus Chemotherapie mit einer Zykluslänge von je 21 Tagen. An Tag 1 jedes Zyklus werden alle geeigneten Patienten Infusionen der Studienmedikamente in der folgenden Reihenfolge erhalten:</p> <p><b>Arm A:</b> Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid  <b>Arm B:</b> Placebo + Carboplatin + Etoposid</p> <p>In Zyklus 1 ist keine Prämedikation für Atezolizumab / Placebo zulässig. Die Patienten sollten ob des Carboplatins und des Etoposids, in Übereinstimmung mit dem lokalen Versorgungsstandard und den Anweisungen des Herstellers, Anti-Emetika und eine intravenöse Hydratation erhalten. Hingegen sollte die Prämedikation mit Steroiden aufgrund deren immunmodulatorischer Wirkung auf ein klinisch relevantes Minimum reduziert werden. Alle Medikamente mussten anhand des eCRF zu Begleitmedikationen gemeldet werden.</p> <p>In der Induktionsphase sollte die Studienbehandlung an Tag 1 wie folgt verabreicht werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Atezolizumab / Placebo, intravenös verabreicht über 60 (<math>\pm</math>15) Minuten (erste Infusion; Kürzung auf 30 (<math>\pm</math>10) Minuten für nachfolgende Infusionen),  gefolgt von</li> <li>2. Carboplatin, intravenös verabreicht über 30-60 Minuten, um eine anfänglichen Zielfläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 5 mg/ml/min (Dosierung nach Calvert-Formel) zu erzielen,  gefolgt von</li> <li>3. Etoposid (100 mg/m<sup>2</sup>), intravenös (i.v.) über 60 Minuten.  Während der Induktionsphase wird Etoposid (100 mg/m<sup>2</sup>) i.v. über 60 Minuten an den Tagen 2 und 3 verabreicht.</li> </ol> <p>Zyklen, die keine Chemotherapie vorsehen, sind nicht der Gesamtanzahl an Induktionstherapiezyklen zuzurechnen. Nach der Induktionsphase erhielten die Patienten eine Erhaltungstherapie mit Atezolizumab oder Placebo. Eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels war während der Erhaltungsphase gemäß dem lokalen Versorgungsstandard zulässig und wurde mittels eCRF erfasst</p> <p><u>Atezolizumab / Placebo</u></p> <p>Den Patienten werden alle 21 (<math>\pm</math>3) Tage in einer überwachten Umgebung, in der unmittelbarer Zugang zu geschultem Personal und geeigneten Geräten / Medikamenten für ein Management potenzieller schwerer Reaktionen besteht, 1.200 mg Atezolizumab / Placebo (einer aus dem Durchschnittskörpergewicht abgeleiteten Dosis von 15 mg/kg entsprechend) intravenös gemäß folgender Vorgaben verabreicht.</p> <table border="1" data-bbox="544 1615 1396 1995"> <thead> <tr> <th data-bbox="544 1615 911 1659">Erste Infusion</th> <th data-bbox="911 1615 1396 1659">Nachfolgende Infusionen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="544 1659 911 1995"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Prämedikation ist unzulässig.</li> <li>• Die Vitalzeichen des Patienten (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) werden in einem Zeitraum von 60 Minuten vor der Infusion aufgezeichnet.</li> <li>• Atezolizumab/Placebo (1.200 mg in einem intravenösen Infusionsbeutel mit einem Fassungsvermögen von 250 ml bei 0,9 % NaCl) über 60 (<math>\pm</math>15) Minuten infundieren.</li> <li>• Falls klinisch angezeigt, die Vitalzeichen des Patienten (Puls-</li> </ul> </td> <td data-bbox="911 1659 1396 1995"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falls der Patient während einer der vorhergehenden Infusionen eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zeigte, kann in den Zyklen <math>\geq</math> 2 nach Ermessen des behandelnden Arztes eine Prämedikation mit Antihistaminika erfolgen.</li> <li>• Die Vitalzeichen des Patienten (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) werden in einem Zeitraum von 60 Minuten vor der Infusion aufgezeichnet.</li> <li>• Hat der Patient die erste Infusion ohne infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse gut vertragen, kann die zweite Infusion über 30 (<math>\pm</math>10) Minuten verabreicht werden.</li> <li>• Zeigt sich keine Reaktion, können alle weiteren</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	Erste Infusion	Nachfolgende Infusionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Prämedikation ist unzulässig.</li> <li>• Die Vitalzeichen des Patienten (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) werden in einem Zeitraum von 60 Minuten vor der Infusion aufgezeichnet.</li> <li>• Atezolizumab/Placebo (1.200 mg in einem intravenösen Infusionsbeutel mit einem Fassungsvermögen von 250 ml bei 0,9 % NaCl) über 60 (<math>\pm</math>15) Minuten infundieren.</li> <li>• Falls klinisch angezeigt, die Vitalzeichen des Patienten (Puls-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falls der Patient während einer der vorhergehenden Infusionen eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zeigte, kann in den Zyklen <math>\geq</math> 2 nach Ermessen des behandelnden Arztes eine Prämedikation mit Antihistaminika erfolgen.</li> <li>• Die Vitalzeichen des Patienten (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) werden in einem Zeitraum von 60 Minuten vor der Infusion aufgezeichnet.</li> <li>• Hat der Patient die erste Infusion ohne infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse gut vertragen, kann die zweite Infusion über 30 (<math>\pm</math>10) Minuten verabreicht werden.</li> <li>• Zeigt sich keine Reaktion, können alle weiteren</li> </ul>
Erste Infusion	Nachfolgende Infusionen					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Prämedikation ist unzulässig.</li> <li>• Die Vitalzeichen des Patienten (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) werden in einem Zeitraum von 60 Minuten vor der Infusion aufgezeichnet.</li> <li>• Atezolizumab/Placebo (1.200 mg in einem intravenösen Infusionsbeutel mit einem Fassungsvermögen von 250 ml bei 0,9 % NaCl) über 60 (<math>\pm</math>15) Minuten infundieren.</li> <li>• Falls klinisch angezeigt, die Vitalzeichen des Patienten (Puls-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falls der Patient während einer der vorhergehenden Infusionen eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zeigte, kann in den Zyklen <math>\geq</math> 2 nach Ermessen des behandelnden Arztes eine Prämedikation mit Antihistaminika erfolgen.</li> <li>• Die Vitalzeichen des Patienten (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) werden in einem Zeitraum von 60 Minuten vor der Infusion aufgezeichnet.</li> <li>• Hat der Patient die erste Infusion ohne infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse gut vertragen, kann die zweite Infusion über 30 (<math>\pm</math>10) Minuten verabreicht werden.</li> <li>• Zeigt sich keine Reaktion, können alle weiteren</li> </ul>					

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) während der Infusion nach 15, 30, 45 und 60 Minuten erfassen (Zeitfenster von ±5 Minuten sind für alle Zeitpunkte zulässig).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Falls klinisch angezeigt, die Vitalzeichen des Patienten (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) 30 (±10) Minuten nach der Infusion erfassen.</li> <li>Die Patienten werden über die Möglichkeit von verspätet auf die Infusion folgenden Symptomen informiert und angewiesen, den für sie zuständigen Studienarzt zu kontaktieren, falls sie solche Symptome beobachten.</li> </ul> <p>Infusionen über 30 (±10) Minuten verabreicht werden. Die Vitalzeichen des Patienten sollten weiterhin in einem Zeitraum von 60 Minuten vor jeder Infusion erfassen und, falls klinisch angezeigt, sowohl während als auch nach der Infusion aufgezeichnet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zeigte der Patient während der vorhergehenden Infusion eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, sind die nachfolgenden Infusionen über 60 (±15) Minuten zu verabreichen. Falls klinisch angezeigt oder falls der Patient während der vorhergehenden Infusion Symptome gezeigt hat, sollten die Vitalzeichen des Patienten (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) erfasst werden. Falls klinisch angezeigt oder falls der Patient während der vorhergehenden Infusion Symptome gezeigt hat, sollten die Vitalzeichen 30 (±10) Minuten nach der Infusion erfasst werden.</li> </ul> <p><b>Carboplatin</b></p> <p>Das Carboplatin wird nach Abschluss der Verabreichung von Atezolizumab/Placebo als intravenöse Infusion über 30-60 Minuten verabreicht, um eine anfänglichen Ziel-AUC von 5 mg/ml/min zu erreichen (Dosierung nach Calvert-Formel) und, gemäß lokalen Praxisleitlinien, durch Standard-Anti-Emetika ergänzt.</p> <p>Da die Auswirkungen von Kortikosteroiden auf die T-Zell-Proliferation die Atezolizumab-vermittelte Anti-Tumor-Immunität schwächen können, sollte die Prämedikation mit Kortikosteroiden auf ein klinisch relevantes Minimum reduziert werden. Die empfohlenen Infusionszeiten für Carboplatin können dem lokalen Pflegestandard angepasst werden.</p> <p>Die Carboplatin-Dosis von AUC 5 wird mittels Calvert-Formel berechnet:</p> $\text{Gesamtdosis (mg)} = (\text{Ziel-AUC}) \times (\text{GFR} + 25)$ <p>GFR: Glomeruläre Filtrationsrate</p> <p><b>Hinweis:</b> Die in der Calvert-Formel angewendete GFR zur Berechnung der AUC-basierten Dosierung sollte 125 ml/min nicht übersteigen.</p> <p>Im Sinne dieses Protokolls gilt die GFR als äquivalent zur Kreatinin-Clearance (CRCL = Creatinine clearance). Die CRCL wird anhand geltender Richtlinien oder anhand der Methode nach Cockcroft und Gault (1976) mittels folgender Formel berechnet:</p> $\text{CRCL} = ((140 - \text{Alter}) \times (\text{Gw}) \times (0,85 \text{ falls weiblich})) / (72 \times \text{SKr})$ <p>CRCL: Kreatinin-Clearance in ml/min; Alter: Alter des Patienten in Jahren; Gw: Gewicht des Patienten in Kilogramm; SKr: Kreatininspiegel im Serum in mg/dl</p> <p><b>Hinweis:</b> Für Patienten mit abnormal niedrigem Kreatininspiegel im Serum sollte die GFR anhand eines Mindestspiegels von 0,8 mg/dl berechnet oder die geschätzte GFR bei 125 ml/min gedeckelt werden.</p> <p>Falls die GFR eines Patienten auf die Messung des Kreatininspiegels im Serum anhand einer Isotopenverdünnungsanalyse (IVA) nach Massenspektroskopiemethode zurückgeführt wird, empfiehlt die Food and Drug Administration (FDA), dass Ärzte eine Deckelung der Carboplatindosis unter Berücksichtigung der gewünschten Exposition (AUC) in Betracht ziehen, um eine potenzielle Toxizität aufgrund einer Überdosierung zu vermeiden. Auf Basis der Calvert-Formel, die auf dem Carboplatin-Etikett beschrieben wird, kann die Höchstdosis wie folgt berechnet werden:</p> $\text{Maximale Carboplatindosis (mg)} = \text{Ziel-AUC (mg} \times \text{min/ml)} \times (\text{GFR} + 25 \text{ ml/min})$ <p>Die Höchstdosis basiert auf einer bei 125 ml/min begrenzte GFR-Schätzung für Patienten mit normaler Nierenfunktion. Höhere Schätzungen des GFR-Wertes sollen nicht genutzt werden.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bei einer Ziel-AUC von 5 beträgt die Höchstdosis: <math>5 \times 150 = 750 \text{ mg}</math>.</p> <p>Bei einer Ziel-AUC von 4 beträgt die Höchstdosis: <math>4 \times 150 = 600 \text{ mg}</math>.</p> <p>Für weiterführende Informationen soll an dieser Stelle unter Verwendung der folgenden Website auf die Mitteilung der FDA zur Dosierung von Carboplatin verwiesen werden:  <a href="http://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm228974.htm">http://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm228974.htm</a></p> <p><u>Etoposid</u></p> <p>Während der Induktionsphase wird Etoposid (<math>100 \text{ mg/m}^2</math>) an Tag 1 eines jeden Zyklus i.v. über 60 Minuten im Anschluss an die Gabe von Carboplatin verabreicht. An den Tagen 2 und 3 eines jeden Zyklus wird Etoposid (<math>10 \text{ mg/m}^2</math>) als intravenöse Infusion über 60 Minuten verabreicht. Eine Prämedikation sollte in Übereinstimmung mit den lokalen Versorgungsstandards erfolgen. Da die Auswirkungen von Kortikosteroiden auf die T-Zell-Proliferation die Atezolizumab-vermittelte Anti-Tumor-Immunaktivität schwächen können, sollte die Prämedikation mit Kortikosteroiden auf ein klinisch relevantes Minimum reduziert werden. Die empfohlenen Infusionszeiten für Etoposid können dem lokalen Pflegestandard angepasst werden.</p> <p><b>Dosisanpassung oder Unterbruch der Behandlung</b></p> <p><u>Atezolizumab/Placebo</u></p> <p>Anpassungen der Atezolizumab- bzw. Placebodosis waren nicht zulässig. Falls bei Patienten UE auftraten, welche die Zurückhaltung einer Dosis erforderten, konnte die Behandlung mit Atezolizumab/Placebo für bis zu 105 Tage nach der letzten Dosis ausgesetzt werden. Falls Atezolizumab/Placebo aufgrund eines UE für mehr als 105 Tage nach der letzten Dosis zurückgehalten worden war, setzte der Patient die Atezolizumab-/Placebo-Behandlung ab. Ausnahmen erforderten die Zustimmung des Medical Monitor.</p> <p>Falls ein Patient Steroide, die zur Behandlung von UE genutzt wurden, ausschleichen musste, konnte Atezolizumab für mehr als 105 Tage nach der letzten Dosis zurückgehalten werden, bis die Steroide abgesetzt oder auf eine Prednisondosis (oder eine Äquivalentdosis) von <math>\leq 10 \text{ mg/Tag}</math> reduziert worden waren. Über die zulässige Länge einer Unterbrechung entschieden Prüfarzt und Medical Monitor gemeinsam.</p> <p><u>Carboplatin und Etoposid</u></p> <p>Anpassungen der Carboplatin- und Etoposiddosen aufgrund einer Toxizität waren in Übereinstimmung mit der Fachinformation und dem lokalen Pflegestandard zulässig. Nach einer Dosisreduktion war keine Wiederanhebung auf 100 % mehr zulässig. Für den Fall, dass ein Patient nach zwei Dosisenkungen oder einer Verzögerung der Behandlung aufgrund einer Toxizität um mehr als 63 Tage eine hämatologische oder nicht-hämatologische Toxizität der Grade 3 oder 4 aufwies, wurde das Absetzen der Behandlung empfohlen.</p> <p><b>Abbruch der Studienbehandlung</b></p> <p>Bei Auftreten eines der folgenden Ereignisse wurde die Studienbehandlung abgebrochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatische, auf eine Krankheitsprogression zurückzuführende Verschlechterung gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt nach einer integrierten Bewertung radiologischer Daten, ggf. der Ergebnisse einer Biopsie und des klinischen Status des Patienten.</li> <li>• Eine unzumutbare, mit Atezolizumab in Verbindung stehende Toxizität, einschließlich Entwicklung eines immunvermittelten UE, die durch den</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prüfarzt unter Berücksichtigung des potenziellen Therapieansprechens des Patienten und der Schwere des Ereignisses als unzumutbar erachtet wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unzumutbare, mit anderen Bestandteilen der Studienbehandlung verbundene Toxizität.</li> <li>• Wurde ein Bestandteil der Studienbehandlung aufgrund Bedenken bzgl. der Verträglichkeit dauerhaft abgesetzt, konnte der Patient bis zur Krankheitsprogression mit den anderen Bestandteilen der Studienbehandlung fortfahren, sofern dies von Prüfarzt und Patient gemeinsam beschlossen wurde.</li> <li>• Jeder Umstand, der die Patientensicherheit bei Weiterführung der Behandlung gefährden würde.</li> <li>• Die Anwendung einer anderen, nicht dem Protokoll entsprechenden Krebstherapie.</li> <li>• Schwangerschaft.</li> <li>• Radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1.</li> </ul> <p>Patienten konnten nach Ermessen des Prüfarztes für eine Behandlung über eine radiologische Progression gemäß RECIST v1.1 hinaus in Betracht gezogen werden, dies jedoch erst nach einer eingehenden Besprechung mit dem Patienten, dem Vorliegen einer unterschriebenen Einwilligungserklärung und sofern alle folgenden Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinweise auf einen klinischen Nutzen gemäß der Beurteilung durch den zuständigen Prüfarzt.</li> <li>• Kein progressionsbedingter Rückgang des ECOG-PS.</li> <li>• Keine Tumorprogression an kritischen anatomischen Stellen (z. B. Erkrankung der Leptomeninx), die nicht durch ein dem Protokoll entsprechendes Eingreifen gehandhabt werden könnte.</li> <li>• Schriftliche Einwilligungserklärung, in der der Patient die Zurückstellung anderer Behandlungsoptionen zugunsten der Fortführung der Studienbehandlung zum Zeitpunkt der ersten Progression anerkennt.</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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><b>Ko-primäre Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p><u>Die ko-primären Wirksamkeitsendpunkte waren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS gemäß Beurteilung durch Prüfarzte anhand RECIST v1.1.</li> <li>• OS</li> </ul> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p><i>Definition:</i> Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Krankheitsprogression oder zum Tod durch jegliche Ursache definiert, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat.</p> <p><i>Zensurierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse am Leben waren und keine Krankheitsprogression erfahren hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert.</li> <li>• Patienten, bei denen nach Studienbeginn keine weitere Tumorbewertung vorgenommen worden war, wurden gemäß zum Tag der Randomisierung plus 1 Tag zensiert.</li> </ul> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p><i>Definition:</i> Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>definiert.</p> <p><i>Zensierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht als verstorben gemeldet worden waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, für den ihr Überleben zuletzt bekannt war.</li> <li>• Patienten, in deren Fällen nach Studienbeginn keine weiteren Informationen eingereicht wurden, wurden gemäß zum Tag der Randomisierung plus 1 Tag zensiert.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p><u>Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR gemäß Beurteilung durch Prüferärzte anhand RECIST v1.1.</li> <li>• DOR gemäß Beurteilung durch Prüferärzte anhand RECIST v1.1.</li> <li>• PFS-Rate nach 6 und 12 Monaten.</li> <li>• OS-Rate nach 12 und 24 Monaten.</li> </ul> <p><u>ORR ohne Erfordernis einer Bestätigung, gemäß Beurteilung durch Prüferärzte anhand RECIST v1.1.</u></p> <p><i>Definition:</i> Anteil der Patienten mit partiellem oder vollständigem objektivem Ansprechen.</p> <p><i>Zensierung:</i> N/A</p> <p><u>DOR ohne Erfordernis einer Bestätigung, gemäß Beurteilung durch Prüferärzte anhand RECIST v1.1.</u></p> <p><i>Definition:</i> Zeit vom ersten dokumentierten, objektiven Ansprechen bis zur dokumentierten Krankheitsprogression oder zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat.</p> <p><i>Zensierung:</i></p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse am Leben waren und keine Krankheitsprogression erfahren hatten, wurden zum Tag der letzten Tumorbewertung zensiert.</p> <p>Falls nach dem Tag des ersten objektiven Ansprechens (vollständig oder partiell) keine weitere Tumorbewertung vorgenommen worden war, wurde die DOR zum Zeitpunkt des ersten objektiven Ansprechens plus 1 Tag zensiert.</p> <p><u>PFS-Rate nach 6 und 12 Monaten</u></p> <p><i>Definition:</i> Entspricht obiger PFS-Definition</p> <p><i>Zensierung:</i> Entsprechend den oben bei PFS dargestellten Regeln</p> <p><u>OS-Rate nach 12 und 24 Monaten</u></p> <p><i>Definition:</i> Entspricht obiger OS-Definition.</p> <p><i>Zensierung:</i> Entsprechend den oben bei OS dargestellten Regeln.</p> <p><b>Patientenberichtete Endpunkte</b></p> <p>Die von Patienten berichteten, lungenkrebsbedingten Symptome, Funktionen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL; gemessen mittels QLQ-C30 und des QLQ-LC13 der EORTC) wurden als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte (Time to deterioration, TTD lungenkrebsbedingter Symptome) und explorative Endpunkte (Änderung seit Studienbeginn) beurteilt. Alle beschreibenden PRO-Analysen sowie die Berechnung der Rücklaufquoten erfolgten auf Basis der ITT-Population. Die Rücklaufquoten wurden nach Anzahl und Anteil der Patienten, welche die Fragebögen QLQ-C30 oder QLQ-LC13 Erwartungen zufolge zum jeweiligen Zeitpunkt vervollständigt haben würden, zusammengefasst. Eine Imputation fehlender</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Punktwerte erfolgte nicht.</p> <p><b>Sicherheitsendpunkte</b></p> <p>Die Sicherheitsbewertungen umfassten Zusammenfassungen der Exposition ggü. der Studienbehandlung, UE, Änderungen in den Standardlaborwerten sowie Veränderungen in den Vitalzeichen.</p> <p><u>Exposition gegenüber der Studienmedikation</u></p> <p>Der Expositionsstatus ggü. der Studienmedikation wurde einschließlich Behandlungsdauer, Zyklenanzahl und Dosisintensität für jeden Behandlungsarm mit deskriptiv ausgewertet.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Alle UE wurden ungeachtet ihrer Verbindung zum Studienmedikament bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder dem Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie nach der letzten Dosis des Studienmedikaments gemeldet, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Todesfälle wurden über diesen Zeitraum hinaus gemeldet. Alle SUE und UEs von besonderem Interesse wurden, ungeachtet ihrer Verbindung zum Studienmedikament, bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder dem Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie nach der letzten Dosis des Studienmedikaments gemeldet, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat.</p> <p>Zu Klassifizierungszwecken wurden die ursprünglich im Prüfbogen (CRF = Case report form) einzugebenden Begriffe seitens des Sponsors durch Begriffe für niedrigere UE-Level ergänzt. Die diesbezügliche, UEs und Erkrankungen betreffende Terminologie wurde der aktuellsten Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 21.0) entnommen und die Arzneimittel betreffende Terminologie dem Drug Thesaurus der Genentech Inc. Glossare der wichtigsten Begriffe zu unerwünschten Ereignissen, Anamnese, Arzneimitteln und nicht dem Protokoll entsprechenden oder Nachsorge-Krebstherapien sind beigefügt.</p> <p>Die wortgetreue Beschreibung der UEs wurde den Begriffen im MedDRA-Thesaurus zugeordnet. Die UE bewertete der Prüfarzt in Übereinstimmung mit den NCI-CTCAE v4.0. Die unter der Behandlung aufgetretenen UEs wurden nach zugeordnetem Begriff, angemessenem Thesauruslevel, CTCAE-Grad und Behandlungsarm zusammen-gefasst. Darüber hinaus wurden SUE, UE des Grades <math>\geq 3</math>, AESI und UE, die zum Absetzen der Studienmedikation oder deren Unterbrechung/Anpassung führten, zusammengefasst. Mehrere Vorfälle desselben Ereignisses bei einem Patienten wurden einmalig mit dem höchsten Schweregrad gewertet und in Übersichtstabellen dargestellt.</p> <p>Die unter der Behandlung aufgetretenen UE wurden als UE definiert, die mit oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Zeitpunkt der Datenanalyse auftraten oder als bereits bestehende Erkrankungen, deren Schwere sich mit oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Zeitpunkt der Datenanalyse verschlechterten.</p> <p>Die im Behandlungszeitraum und im Verlauf der Nachsorge nach Absetzen der Behandlung gemeldeten Todesfälle wurden nach Behandlungsarmen zusammengefasst. Die nach Studienphase präsentierten UE wurden nach der Phase (Induktion oder Erhaltung/Nachsorge), in der sie erstmals auftraten, analysiert, auch wenn sie in einer Phase einsetzten und einer nachfolgenden Phase der Studie fortbestehen konnten. Des Weiteren konnten UE, die erstmals in der Erhaltungsphase auftraten, von dem in der Induktionsphase verabreichten Studienmedikament herrühren.</p> <p><u>AESI</u></p> <p>Zu Zwecken der zügigeren Berichterstattung wurden AESI auf Grundlage der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bekanntem Wirkmechanismen von Atezolizumab und gemeldeter Bedenken bezüglich anderer Immunmodulatoren im Protokoll vordefiniert.</p> <p>Zu Analyse Zwecken wurde eine Reihe umfassender Definitionen genutzt, die durch den Sponsor definierte Begriffe, SMQ, HLT und durch den Sponsor definierte AEGT einbeziehen, um AESIs aus der klinischen UE-Datenbank in Form medizinischer Konzepte zu identifizieren und zusammenzufassen. Diese medizinischen Konzepte umfassen mit Atezolizumab assoziierte, wichtige und identifizierte Risiken sowie potenzielle Risiken dieser Art und gemeldete Klasseneffekte mit anderen Immun-Checkpoint-Inhibitoren</p> <p><u>AESI, welche eine Anwendung systemischer Kortikosteroide erfordern</u></p> <p>Zur Identifizierung der AESI kam in der Studie Impower133 eine umfassende programmatische Methodologie zur Anwendung. Solche Ereignisse wurden weiterführend nach ihrer zeitlichen Beziehung zur Anwendung systemischer Kortikosteroide analysiert, um eine mögliche Verbindung zwischen diesen Ereignissen und der humoralen und zellvermittelten Immunität des Körpers zu ermitteln (immunvermittelte UE [imUE]).</p> <p>Die im Rahmen der Impower133 gemeldeten imUE wurden als Untergruppe der AESI gehandhabt und als AESI definiert, die die Anwendung systemischer Kortikosteroide erfordern. Für die programmatische Identifizierung solcher imUE wurde auf die Daten zurückgegriffen, die durch die eCRF zu Begleitmedikationen beziehungsweise UEs erfasst worden waren. Die auf dem Datensatz zu systemischen Kortikosteroiden basierenden AESI umfassen alle UE, die die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Datum der Initiierung der Gabe systemischer Kortikosteroide stimmt mit dem Tag des Auftretens des UE überein oder fällt in einen Zeitraum von 30 Tagen nach dessen Auftreten.</li> <li>• Das Datum der Initiierung der Gabe systemischer Kortikosteroide fällt in eine Zeit vor dem Abklingen des UE.</li> </ul> <p><b>Hinweis:</b> UE, die nicht abgeklungen sind, wurden im Datensatz berücksichtigt. UEs, deren Abklingen auf denselben Tag fiel wie die Initiierung der Gabe systemischer Kortikosteroide hingegen nicht. Kortikosteroide wurden mittels der Kortikosteroid-Maske (V.6) von Roche identifiziert, in der das Thesaurus-Managementsystem (TMS) eine Arzneimittelklasse namens „Steroide“ vorgibt.</p> <p><u>UEs, welche die Anwendung eines anderen Immunsuppressivums als eines Kortikosteroids erfordern</u></p> <p>Andere Immunsuppressiva als Kortikosteroide wurden mithilfe der WHO-Arzneimittelklassen „Tumornekrosefaktor-Antagonisten“, „Immunmodulatoren“ und „Immunstimulantien“ identifiziert. Eine Liste der Patienten, die eines dieser Arzneimittel mit oder nach der ersten Dosis Atezolizumab erhalten haben, wurde manuell überprüft, um alle UEs zu ermitteln, die mit einem dieser systemischen Immunsuppressiva behandelt wurden.</p> <p><u>Labordaten</u></p> <p>Ausgewählte Labordaten wurden gemäß CTCAE v4.0 klassifiziert und nach Behandlungsarm beschreibend zusammengefasst. Es werden Shift-Tabellen vom Ausgangswert bis zum schlechtesten Wert nach Studienbeginn vorgelegt.</p> <p><u>Vitalzeichen und Elektrokardiogramm (EKG)</u></p> <p>Veränderungen in ausgewählten Vitalzeichen wurden über den Studienzeitraum hinweg nach Behandlungsarm zusammengefasst, einschließlich der Veränderungen ab Ausgangswert. Der Ausgangswert wurde definiert als Messergebnis von Zyklus 1 Tag 1 vor der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments. EKG-Aufnahmen wurden im Zuge der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Voruntersuchung und wenn klinisch angezeigt erstellt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><b>Änderungen an den geplanten Analysen</b></p> <p>Um das Konfidenzintervall (KI) von 95 % für das mediane PFS eines jeden Behandlungsarms zu erstellen, wurde eine lineare Transformation für diesen klinischen Studienbericht genutzt. Damit war die Konsistenz mit anderen Erstlinien Atezolizumab Lungenstudien gegeben.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><b><u>Globale Studienpopulation</u></b></p> <p><b>Stichprobengröße</b></p> <p>Die Bestimmung der Stichprobengröße basierte auf den Patienten, die im Zuge der globalen Aufnahmephase dieser Studie im Verhältnis 1:1 in den Atezolizumab + CE-Arm und den Placebo + CE-Arm aufgenommen wurden. Planmäßig sollten im Zuge der globalen Aufnahmephase 400 Patienten randomisiert werden.</p> <p>Um während der Analyse der in der Studie eingeschlossenen Patienten den beidseitigen Fehler 1. Art von 0,05 zu kontrollieren, kam ein gruppensequentielles, gewichtetes Holm-Verfahren zur Anwendung, in welchem die Signifikanzniveaus von 0,005 und 0,045 den primären Endpunktvergleichen PFS und OS zugewiesen wurden. Falls das PFS in der ITT-Population auf dem beidseitigen <math>\alpha</math>-Niveau von 0,005 statistisch signifikant wäre, sollte das OS in der ITT-Population auf einem beidseitigen <math>\alpha</math>-Niveau von 0,05 überprüft werden. Im Umkehrschluss sollte das PFS in der ITT-Population auf einem beidseitigen <math>\alpha</math>-Niveau von 0,05 überprüft werden, falls das OS in der ITT-Population auf dem beidseitigen <math>\alpha</math>-Niveau von 0,045 statistisch signifikant wäre.</p> <p>Die Stichprobengröße der Studie wurde durch die Analyse des OS bestimmt. Um mittels Log-Rank-Test eine Verbesserung der HR von 0,68 für das OS erkennen zu können, mussten in der ITT-Population circa 306 Todesfälle verzeichnet werden. Nur so konnte auf dem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,045 eine Leistungsfähigkeit von 91 % erzielt werden. Eine OS-Interimanalyse erfolgte, als in der ITT-Population circa 240 OS-Ereignisse beobachtet worden waren, die Schätzungen zufolge circa 25 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten eingetreten sein würden.</p> <p>Die konfirmatorische Analyse des PFS sollte parallel zur OS-Interimanalyse durchgeführt werden. Schätzungen zufolge sollten zu diesem Zeitpunkt, das heißt voraussichtlich 25 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten, in der ITT-Population circa 295 PFS-Ereignisse eingetreten sein. Dies bot eine statistische Power von 99 %, um auf dem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,005 eine Verbesserung der HR von 0,55 im PFS identifizieren zu können. Im Hinblick auf das PFS wurde keine Interimanalyse durchgeführt.</p> <p>Die Berechnung der Stichprobengröße und die Schätzungen der Analysezeiträume gründeten auf den folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS und OS folgen jeweils einer konstanten Exponentialverteilung (<i>one-piece</i>).</li> <li>• Die mittlere Dauer des PFS liegt im Kontrollarm bei 6 Monaten.</li> <li>• Die mittlere Dauer des OS liegt im Kontrollarm bei 10 Monaten.</li> <li>• Der Interims- und der abschließenden Analyse des OS wurde zur Näherung an die <i>O'Brien-Fleming-Grenze</i> die <i>Alpha-Spending-Funktion</i> nach Lan und DeMets zugrunde gelegt.</li> <li>• Sowohl im Hinblick auf das PFS als auch auf das OS betrug die</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																														
		<p>Abbruchrate 5 % über 12 Monate.</p> <p>Von diesen Annahmen ausgehend lauteten die voraussichtliche Anzahl an Ereignissen sowie die kleinste nachweisbare Differenz der HR bezüglich eines jeden ko-primären Endpunkts wie folgt:</p> <p>Leistungsfähigkeit und kleinste nachweisbare Differenz für das vorgeschlagene Design jedes primären Endpunkts:</p> <table border="1" data-bbox="545 504 1393 739"> <thead> <tr> <th>Primärer Endpunkt</th> <th>Voraussichtliche Anzahl an Ereignissen</th> <th>Ziel-HR</th> <th>Beidseitiger Typ-I-Fehler</th> <th>Statistische Power</th> <th>MDD HR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS</td> <td>295</td> <td>0,55</td> <td>0,005</td> <td>99 %</td> <td>0,721</td> </tr> <tr> <td>PFS</td> <td>295</td> <td>0,55</td> <td>0,05</td> <td>99,9 %</td> <td>0,796</td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>306</td> <td>0,68</td> <td>0,045</td> <td></td> <td>0,790<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>306</td> <td>0,68</td> <td>0,05</td> <td></td> <td>0,794<sup>a</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>HR: Hazard Ratio; MDD: Kleinste nachweisbare Differenz; PFS: Progressionsfreies Überleben); OS: Gesamtüberleben</p> <p><sup>a</sup> Bei abschließender Analyse vorbehaltlich der Interimanalyse bei Informationsanteil von 78 %.</p> <p><b><u>China-Erweiterungskohorte</u></b></p> <p><b>Stichprobengröße</b></p> <p>Die Bestimmung der Stichprobengröße während der globalen Aufnahmephase wurde bereits beschrieben.</p> <p>Nachdem rund 400 Patienten in der Studie randomisiert worden waren, wurde die globale Rekrutierung beendet. Zusätzlich wurden während der globalen Rekrutierungsphase bis zu ca. 100 chinesische Patienten für eine „China Extension Cohort“ rekrutiert.</p> <p>Die Endpunktanalysen der China-Erweiterungskohorte wurden durchgeführt, wenn eine ausreichende Anzahl an PFS oder OS-Ereignissen in der China-Erweiterungskohorte aufgetreten waren, um so die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen von Patienten in der Globalen Studie zu gewährleisten.</p> <p>Die erste Endpunktanalyse der China-Erweiterungskohorte war geplant, nachdem ca. 90 PFS Ereignisse auftraten, was einer Wahrscheinlichkeit von 74,5 % entsprach, einen wie in der Globalen Studie beobachteten Behandlungseffekt von 50 % zu erreichen.</p> <p>Es wurde erwartet, dass zum Zeitpunkt der confirmatorischen PFS Analyse die Daten für OS statistisch noch nicht ausreichend gepowert sein werden.</p> <p>Daher war eine aktualisierte OS-Analyse geplant, nachdem ca. 55 Todesfälle unter den randomisierten Patienten in der chinesischen Subpopulation aufgetreten waren, was einer Wahrscheinlichkeit von 76 % entsprach, eine wie in der Globalen Studie beobachtete OS Risikoreduktion von <math>\geq 50\%</math> zu erreichen.</p>	Primärer Endpunkt	Voraussichtliche Anzahl an Ereignissen	Ziel-HR	Beidseitiger Typ-I-Fehler	Statistische Power	MDD HR	PFS	295	0,55	0,005	99 %	0,721	PFS	295	0,55	0,05	99,9 %	0,796	OS	306	0,68	0,045		0,790 <sup>a</sup>	OS	306	0,68	0,05		0,794 <sup>a</sup>
Primärer Endpunkt	Voraussichtliche Anzahl an Ereignissen	Ziel-HR	Beidseitiger Typ-I-Fehler	Statistische Power	MDD HR																											
PFS	295	0,55	0,005	99 %	0,721																											
PFS	295	0,55	0,05	99,9 %	0,796																											
OS	306	0,68	0,045		0,790 <sup>a</sup>																											
OS	306	0,68	0,05		0,794 <sup>a</sup>																											
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Globale Studienpopulation</b></p> <p><b>Interimanalyse</b></p> <p>Für das PFS war im Zuge dieser Studie keine Interimanalyse geplant. Eine OS-Interimanalyse erfolgte, als in der ITT-Population circa 240 OS-Ereignisse beobachtet worden waren, die Schätzungen zufolge circa 25 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten eingetreten sein würden. Die confirmatorische Analyse des PFS erfolgte parallel zur Interimanalyse des OS und die exakten Analysezeiträume beruhten auf dem Eintreten von 240 OS Ereignissen in der ITT-Population.</p> <p>Die finale OS-Analyse war für den Zeitpunkt vorgesehen, an dem in der ITT-Population circa 306 OS-Ereignisse zu beobachten gewesen waren. Dieser Zeitpunkt wurde auf circa 36 Monate nach der Randomisierung des ersten</p>																														

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																	
		<p>Patienten geschätzt, der exakte Analysezeitpunkt sollte an die tatsächliche Anzahl an OS-Ereignissen geknüpft werden.</p> <p>Für die globale Studienpopulation der IMpower133 fand die präspezifizierte konfirmatorische Datenanalyse für den ko-primären Endpunkt PFS gemäß Fallzahlplanung am 24. April 2018 statt.</p> <p>Die zum gleichen Zeitpunkt durchgeführte Analyse des OS ergab, dass die Studie auch für diesen Endpunkt die prä-spezifizierte statistische Stoppregel sowie die geplanten Eventzahlen erreicht hatte. Insofern entspricht diese ursprünglich als Interimanalyse geplante Auswertung der konfirmatorischen Analyse für den Endpunkt OS. Am 24. Januar 2019 wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf Verlangen der EMA eine zusätzliche Analyse zum OS durchgeführt. Dies stellt eine exploratorische Analyse des OS dar.</p> <p>Die ursprünglich als finale OS-Analyse nach 306 Todesfällen geplante Auswertung stellt durch das Erreichen der prä-spezifizierten statistischen Stoppregel und der geplanten Eventzahlen bereits zur OS-Interimanalyse (neu konfirmatorische Analyse) nunmehr noch eine rein explorative Analyse mit längerem Follow-Up dar.</p> <p>Um den Typ-I-Fehler für das OS zu kontrollieren, wurden die Grenzwerte für die Beendigung der OS-Interim- und der abschließenden Analyse unter Anwendung der Lan-DeMets-Annäherung an die O'Brien-Fleming-Grenze wie in der folgenden Tabelle gezeigt errechnet:</p> <p>Analysezeitraum und Grenzwert für die Beendigung der Analyse des Gesamtüberlebens</p> <table border="1" data-bbox="547 1010 1390 1323"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Analyse</th> <th rowspan="2">Informationsanteil (Anzahl Ereignisse)</th> <th rowspan="2">Geschätzte Zeit seit Aufnahme des ersten Patienten (in Monaten)</th> <th colspan="2">Grenzwert für die Beendigung der HR-Analyse (beidseitiger p-Wert)</th> </tr> <tr> <th>PFS statistisch signifikant</th> <th>PFS nicht statistisch signifikant</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OS-Interimanalyse</td> <td>78,4 % (240)</td> <td>25</td> <td>HR ≤0,7453 (p ≤0,0228)</td> <td>HR ≤0,7405 (p ≤0,02)</td> </tr> <tr> <td>Finale OS-Analyse</td> <td>100 % (306)</td> <td>36</td> <td>HR ≤0,7937 (p ≤0,0433)</td> <td>HR ≤0,7899 (p ≤0,039)</td> </tr> </tbody> </table> <p>HR: Hazard Ratio; PFS Progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben</p> <p><b><u>China-Erweiterungskohorte</u></b></p> <p>Die PFS Analyse der Erweiterungskohorte wurde durchgeführt, nachdem ca. 90 PFS Events aufgetreten sind, was laut Schätzungen etwa 17 Monate nach Einschluss des ersten Patienten in die China-Erweiterungskohorte erwartet wurde.</p> <p>Die Durchführung der Analyse von ca. 55 aufgetretenen OS Ereignissen in der Erweiterungskohorte wurden 21 Monate nach Einschluss des ersten Patienten in die Erweiterungskohorte erwartet.</p> <p><b>Beendigung der Studie</b></p> <p>Der Sponsor hatte zu jeder Zeit das Recht, diese Studie zu beenden. Gründe für die Beendigung der Studie schließen die folgenden ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Häufigkeit oder Schwere von UE in dieser oder anderen Studien weist auf potenzielle Gefährdungen der Patientengesundheit hin.</li> <li>• Die Patientenregistrierung erweist sich als unzureichend.</li> </ul> <p>Der Sponsor wird den zuständigen Prüfarzt darüber informieren, falls er sich dafür entscheidet, die Studie zu beenden. Der Sponsor hat zu jeder Zeit das Recht, einen Standort zu schließen. Gründe für die Schließung eines Standorts</p>	Analyse	Informationsanteil (Anzahl Ereignisse)	Geschätzte Zeit seit Aufnahme des ersten Patienten (in Monaten)	Grenzwert für die Beendigung der HR-Analyse (beidseitiger p-Wert)		PFS statistisch signifikant	PFS nicht statistisch signifikant	OS-Interimanalyse	78,4 % (240)	25	HR ≤0,7453 (p ≤0,0228)	HR ≤0,7405 (p ≤0,02)	Finale OS-Analyse	100 % (306)	36	HR ≤0,7937 (p ≤0,0433)	HR ≤0,7899 (p ≤0,039)
Analyse	Informationsanteil (Anzahl Ereignisse)	Geschätzte Zeit seit Aufnahme des ersten Patienten (in Monaten)				Grenzwert für die Beendigung der HR-Analyse (beidseitiger p-Wert)													
			PFS statistisch signifikant	PFS nicht statistisch signifikant															
OS-Interimanalyse	78,4 % (240)	25	HR ≤0,7453 (p ≤0,0228)	HR ≤0,7405 (p ≤0,02)															
Finale OS-Analyse	100 % (306)	36	HR ≤0,7937 (p ≤0,0433)	HR ≤0,7899 (p ≤0,039)															

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>schließen die folgenden ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unverhältnismäßig langsame Registrierung von Patienten.</li> <li>• Mangelhafte Einhaltung des Protokolls.</li> <li>• Fehlerhafte oder unvollständige Datenerfassung.</li> <li>• Mangelnde Compliance mit der Richtlinie für eine gute klinische Praxis der ICH.</li> <li>• Keine Studienaktivität (d.h. alle Patienten haben die Studie abgeschlossen und alle Verpflichtungen wurden erfüllt).</li> </ul> <p><b>Unabhängiger Datenüberwachungsausschuss</b></p> <p>Die Wirksamkeitsergebnisse blieben für den Sponsor bis zur primären PFS-Analyse verblindet. Alle Zusammenfassungen und nach Behandlungsarm erstellten Analysen zur Überprüfung durch den iDMC waren von einem externen, unabhängigen Koordinierungszentrum zur Datenüberwachung (iDCC = Independent data coordinating center) erstellt worden. Im Anschluss an die Datenüberprüfung sprach der iDMC eine Empfehlung aus, inwiefern die Studie fortgeführt, (eine) Änderung(en) am Protokoll vorgenommen oder die Studie angehalten werden sollte. Die endgültige Entscheidung oblag dem Sponsor.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p><b>Methodik der Behandlungszuweisung</b></p> <p>Sobald eine schriftliche Einwilligungserklärung vorlag und alle Schritte und Beurteilungen im Rahmen der Voruntersuchung abgeschlossen worden waren und die Eignung festgestellt worden war, wurde am Studienstandort die Identifikationsnummer des Patienten erhoben und den geeigneten Patienten die Behandlung mithilfe des IxRS zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 in permutierten Blöcken, die Patienten wurden einem von zwei Behandlungsarmen zugewiesen:</p> <p><b>Arm A:</b> Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid</p> <p><b>Arm B:</b> Placebo + Carboplatin + Etoposid</p> <p>Sofern möglich, erhielten die Patienten ihre erste Dosis des Studienmedikaments am Tag der Randomisierung. War dies nicht möglich, wurde die erste Dosis innerhalb von 5 Tagen nach der Randomisierung verabreicht.</p>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierung mit permutierten Blöcken</b></p> <p>Das Randomisierungsschema wurde konzipiert, um sicherzustellen, dass unter Berücksichtigung der Ausgangswerte der folgenden Stratifizierungsfaktoren in jeden Behandlungsarm die ungefähr gleiche Anzahl an Patienten aufgenommen wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (männlich/weiblich)</li> <li>• ECOG-PS (0/1)</li> <li>• Vorhandensein von Hirnmetastasen (ja/nein)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der	<p>Der Sponsor und seine Vertreter (mit Ausnahme des IxRS-Dienstleisters [dem externen, unabhängigen Zentrum für statistische Koordinierung, das für die Verifizierung der Patientenrandomisierung und die Zuteilung der Studienbehandlungssets zuständig war], der PK/PD-Labormitarbeiter und der Mitglieder des iDMC) sowie das Personal vor Ort, einschließlich des Prüfärztes und die Patienten waren bezüglich der Behandlungszuweisung</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	verblindet. Nach Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten, Durchführung aller Screening-Prozeduren und Feststellung der generellen Eignung für eine Studienteilnahme erhielt das Studienzentrum die Identifikationsnummer des Patienten und die Zuteilung zum Behandlungsarm über IxRS zugewiesen.
<b>10</b>	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?	Die Erstellung der individuellen Identifikationsnummern für geeignete Patienten und die Zuweisung zu Behandlungsarmen wurde mithilfe eines Interactive Voice oder Web Response Systems durchgeführt.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	Der Sponsor und seine Vertreter (mit Ausnahme des IxRS-Dienstleisters [dem externen, unabhängigen Zentrum für statistische Koordinierung, das für die Verifizierung der Patientenrandomisierung und die Zuteilung der Studienbehandlungssets zuständig war], der PK/PD-Labormitarbeiter und der Mitglieder des iDMC) sowie das Personal vor Ort, einschließlich des Prüfarztes, und die Patienten waren bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet. Während von den Patienten, die dem Komparatorarm zugewiesen worden waren, PK- und ADA-Proben gesammelt werden mussten, um das Allocation Concealment sicher zu stellen, wurden die Ergebnisse der Überprüfung dieser Proben auf Atezolizumab im Allgemeinen nicht für die sichere Durchführung oder die ordnungsgemäße Auslegung dieser Studie benötigt. Die Behandlungszuweisung wurde den für die Durchführung der PK- und ADA-Tests verantwortlichen Mitarbeiter des Sponsors gegenüber offengelegt, damit sie die für die Analyse geeigneten Proben bestimmen konnten. Proben von Patienten, die dem Komparatorarm zugewiesen worden waren, wurden nur auf Anfrage auf ihre Atezolizumab-Konzentration überprüft (z. B., um einen möglichen Dosierungsfehler zu untersuchen). Atezolizumab-ADA-Proben, die an Tag 1 von Zyklus 1 genommen wurden, konnten für alle Patienten analysiert werden. Die Behandlungsplanung konnte aufgrund einer schwerwiegenden, unerwarteten medikamentenbezogenen Toxizität (als Teil des Safety-Meldeverfahrens von Investigational new drug [IND]) entblindet werden. Die Notfallentblindung sollte nur angewendet werden, wenn die Kenntnis der Behandlungsplanung die laufende Behandlung des Patienten beeinflusst. Den Prüfarzten wird empfohlen, sich vor einer Notfallentblindung mit dem Medical Monitor in Verbindung zu setzen. Der Grund und das Datum der Entblindung sollten im elektronischen Datenerfassungssystem (EDC = Electronic data capture) dokumentiert werden.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Ein zu Atezolizumab identisches Placebo wurde verabreicht (i.v. Infusion). Placebo wurde in einem Vial bereitgestellt, welches nur die Hilfsstoffe beinhaltet, nicht aber den Wirkstoff Atezolizumab.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Statistische Methoden</b></p> <p>Ko-primäre Wirksamkeitsendpunkte waren OS und PFS gemäß Beurteilung durch Prüfarzte (RECIST v1.1). Sekundäre Endpunkte waren ORR, DOR, OS-Raten nach 1 und 2 Jahren, PFS-Raten nach 6 Monaten und 1 Jahr sowie PRO.</p> <p><u>Ko-primäre Endpunkte</u></p> <p><i>PFS gemäß RECIST v1.1, beurteilt durch den Prüfarzt</i></p> <p>Kaplan-Meier-Methodologie, stratifizierter Log-Rank-Test und stratifiziertes Cox-Regressionsmodell.</p> <p>Die Stratifizierungsfaktoren sollten den der Randomisierung zugrunde gelegten entsprechen: Geschlecht (männlich / weiblich), ECOG-Leistungsstatus (0 / 1) und Hirnmetastasen (ja / nein), wie im IxRS erfasst, sofern nicht mindestens ein Stratum weniger als 10 Ereignisse aufwies. War dies der Fall, wurde der Stratifizierungsfaktor, der das Level mit der geringsten Anzahl an Patienten enthielt, aus der stratifizierten Analyse gestrichen, bis keine Stratum weniger als 10 Ereignisse aufwies.</p> <p><b>OS</b></p> <p>Methoden analog für das PFS als ko-primärer Endpunkt.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>ORR, ohne Erfordernis einer Bestätigung, gemäß Beurteilung durch Prüfarzte anhand RECIST v1.1.</p> <p>Clopper-Pearson-Methode für KI von 95 % der Ansprechraten</p> <p>Das KI von 95 % der Differenz in den ORR-Raten den Behandlungssarmen wurden anhand der Normalannäherung an die Binominalverteilung geschätzt.</p> <p>DOR, ohne Erfordernis einer Bestätigung, gemäß Beurteilung durch Prüfarzte anhand RECIST v1.1.</p> <p>Methoden analog für das PFS als ko-primärer Endpunkt.</p> <p><i>PFS-Rate nach 6 und 12 Monaten</i></p> <p>Methoden analog für das PFS als ko-primärer Endpunkt.</p> <p><i>OS-Rate nach 12 und 24 Monaten</i></p> <p>Kaplan-Meier-Methode mit einem KI von 95 %, berechnet anhand des aus der Greenwood-Formel abgeleiteten Standardfehlers</p> <p>Das KI von 95 % der Differenz in den OS-Raten der Behandlungsarme wurde mittels Normalannäherung geschätzt</p> <p><b>PRO</b></p> <p>Alle beschreibenden PRO-Analysen sowie die Berechnung der Rücklaufquoten genutzt erfolgten auf Basis der ITT-Population. Die Rücklaufquoten wurden nach Anzahl und Anteil der Patienten, welche die Fragebögen QLQ-C30 oder QLQ-LC13 Erwartungen zufolge zum jeweiligen Zeitpunkt vervollständigt haben würden, zusammengefasst. Eine Imputation fehlender Punktwerte erfolgte nicht.</p> <p>Die TTD wurde im Hinblick auf jeden der folgenden linear transformierten Symptomwerte untersucht: Husten, Dyspnoe (einstufig), Dyspnoe (mehrstufig), Brustschmerzen und Arm-/Schulterschmerzen. Die lineare Transformation weist jeder Symptom-Subskala eine Punktzahl von 0 bis 100 zu, wobei eine höhere Punktzahl gravierendere Symptome widerspiegelt. Damit ein Symptom als „verschlechtert“ erachtet wurde, musste eine</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wertzunahme um <math>\geq 10</math> Punkte ab Ausgangswert für mindestens zwei aufeinanderfolgende Bewertung bestehen oder auf eine Wertzunahme um <math>\geq 10</math> Punkte innerhalb von 3 Wochen der Tod des Patienten eintreten. Eine Veränderung von <math>\geq 10</math> Punkten auf den Subskalen der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 wird von den Patienten als klinisch signifikant wahrgenommen (31).</p> <p>Patienten, deren Symptome sich bis zum Zeitpunkt, an dem die letzte PRO-Bewertung abgeschlossen wurde, nicht verschlechtert hatten, wurden zum Datum dieser letzten Bewertung zensiert. Patienten, in deren Fällen nach Studienbeginn keine weiteren Bewertungen vorgenommen worden waren, wurden gemäß dem Tag der Randomisierung plus 1 Tag zensiert. Die Methodologien, die für die PFS-Analyse angewendet wurden, wurden auch für die Analyse der TTD der in den Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 der EORTC vorgegebenen Symptome genutzt. Die Kaplan-Meier-Diagramme wurden für jedes Symptom einzeln erstellt.</p> <p>Die explorativen Analysen umfassten zusammenfassende Statistiken (Durchschnitt, Standardabweichung, Mittel, 25. und 75. Perzentil und Wertebereich) für Werte und Änderungen der HRQoL ab Ausgangswert (QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand), Funktionen (QLQ-C30 Physische Funktion und Rollen-funktion) und Symptome (z. B. QLQ-C30 und QLQ-LC13 Müdigkeit, Hämoptyse, Wunde Mundhöhle, periphere Neuropathie, Schmerzen in der Brust, im Arm, der Schulter oder anderen Teilen des Körpers, Diarrhö, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen).</p> <p><b>Analysepopulationen globale Studienpopulation</b></p> <p><u>ITT-Population, im Dossier als FAS-Population bezeichnet</u></p> <p>Die ITT-Population wurde als alle randomisierten Patienten definiert, ungeachtet dessen, ob der jeweilige Patient die ihm oder ihr zugewiesene Behandlung erhielt. ITT-Patienten wurden in Übereinstimmung, mit der ihn im Zuge der Randomisierung durch das IxRS zugewiesenen Behandlung analysiert.</p> <p><u>Population mit auswertbarer Pharmakokinetik</u></p> <p>PK-Analysen gründeten auf den Feststellungen bezüglich der PK in den Fällen aller Patienten, die mit Atezolizumab, Carboplatin oder Etoposid behandelt worden waren und die mindestens eine auswertbare PK-Probe zur Überprüfung auf Atezolizumab eingereicht hatten.</p> <p><u>Safetypopulation (in Dossier als SAF-Population bezeichnet)</u></p> <p>Die SAF-Population ist die primäre Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit und umfasst alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Für die Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab + CE-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah („as treated“).</p> <p><u>Population mit auswertbaren Anti-Arzneimittel-Antikörpern</u></p> <p>ADA-Analysen gründeten auf den Feststellungen bezüglich der ADA in den Fällen aller Patienten, die mit Atezolizumab behandelt und im Hinblick auf die vorliegende Immunogenität untersucht worden waren.</p> <p><b>China-Erweiterungskohorte</b></p> <p>China-FAS</p> <p>Die FAS-Population ist die primäre Population für die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit in der China-Erweiterungskohorte. Sie umfasst</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>alle randomisierten Patienten, unabhängig davon ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Es entspricht der im Studienbericht berichteten ITT-Population. Die Datenanalyse bezüglich der FAS-Population erfolgte nach dem ITT-Prinzip, d. h. die Patienten wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet („as randomized“).</p> <p>China-SAF</p> <p>Die Safety-Population (SAF) ist die primäre Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit in der China-Erweiterungskohorte und umfasst alle behandelten Patienten, i. e. alle Patienten, welche eine beliebige Menge eines Bestandteils der Studienbehandlung erhalten haben. Patienten, die eine beliebige Menge Atezolizumab erhalten hatten, wurden als Teil des Atezolizumab + CE-Arms analysiert, auch wenn die Atezolizumab-Gabe irrtümlich erfolgte.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen nach CSR</b></p> <p>Um die Konsistenz und Reliabilität der PFS- und OS-Ergebnisse zu beurteilen, wurden die Ergebnisse für folgende Subgruppen untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demografie (z. B. Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit, etc.)</li> <li>• Prognosemerkmale bei Studienbeginn (z. B. ECOG-Leistungsstatus, Raucher-Status, Vorhandensein von Hirnmetastasen, etc.)</li> </ul> <p>Die Zusammenfassungen von PFS und OS, einschließlich der Schätzungen der nicht stratifizierten HR mittels Cox' proportional Hazard Model, wurden in einem Forest-Plot dargestellt. Die Kaplan-Meier-Schätzungen des medianen PFS und OS wurden für den Vergleich der beiden Behandlungsarme für jedes Niveau der kategorialen Variablen einzeln ermittelt.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen nach CSR</b></p> <p><u>PFS</u></p> <p>Um die möglichen Auswirkungen durch fehlende geplante Tumorbewertungen auf die PFS Analyse zu analysieren, wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Imputationsverfahren durchgeführt.</p> <p>Patienten, für die keine Daten für zwei oder mehr geplante Tumorbewertung erhoben wurden und die einem PFS-Ereignis unmittelbar vorausgingen, wurden als progredient zum Zeitpunkt des ersten fehlenden Assessments bewertet und zum Zeitpunkt der zuletzt erfolgten Tumorbewertung zensiert.</p> <p>Weitere Sensitivitätsanalyse: Patienten, für die keine Daten für zwei oder mehr geplante Tumorbewertung erhoben wurden und die einem PFS-Ereignis unmittelbar vorausgingen, wurden als progredient zum Zeitpunkt des ersten fehlenden Assessments zensiert.</p> <p>Das Imputationsverfahren wird für Patienten in beiden Behandlungsarmen angewendet und die statistische Methodik analog zu der in der konfirmatorischen Analyse des PFS gewählt.</p> <p><u>OS</u></p> <p>Zensierung aufgrund nicht protokollgemässer Krebstherapie:</p> <p>Daten von Patienten, die vor einem PFS Ereignisses eine oder mehrere von nicht protokollgemässer Krebstherapie erhielten, werden zum Zeitpunkt der Gabe der abweichenden Behandlung zensiert.</p>
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-	Siehe Flow-Charts unterhalb dieser Tabelle.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																								
	Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																									
<b>13a</b>	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p><b><u>Globale Studienpopulation</u></b></p> <p>Insgesamt wurden 526 Patienten hinsichtlich einer Studienteilnahme gescreent. Davon erfüllten insgesamt 403 Patienten die Kriterien für eine Teilnahme und wurden in 106 Zentren in 21 Ländern randomisiert.</p> <p>Laut den durch das IxRS gesammelten Informationen erfüllten 123 Patienten die Kriterien für eine Studienteilnahme nicht. Die häufigsten Gründe für das Ausscheiden im Zuge der Voruntersuchung waren aktive oder unbehandelte ZNS-Metastasen (25), Rücktritt durch den Patienten (13) und Mangel an Hinweisen auf ein histologisch oder zytologisch bestätigtes ES-SCLC gemäß Klassifizierungssystem der VALG (10).</p> <p>Insgesamt wurden 403 Patienten randomisiert: 202 Patienten für den Placebo + CE-Arm und 201 Patienten für den Atezolizumab + CE-Arm.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>a) und c) (ITT-Population)</th> <th>b)</th> <th>Safety-Population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Atezolizumab + CE</td> <td>201</td> <td>197</td> <td>198</td> </tr> <tr> <td>Placebo + CE</td> <td>202</td> <td>196</td> <td>196</td> </tr> </tbody> </table> <p>Insgesamt haben 9 Patienten keines der Studienpräparate erhalten (5 Patienten unter Placebo + CE und 4 Patienten unter Atezolizumab + CE). Laut den Daten zur Datenanalyse vom 24. April 2018 hatten alle 9 unbehandelten Patienten die Studie entweder aufgrund von Widerruf des Einverständnisses (4), Tod (4) oder Arztentscheidung (1) beendet.</p> <p>Ein Patient im Placebo + CE.-Arm erhielt fälschlicherweise Atezolizumab und wurde für die Untersuchungen zur Verträglichkeit im Atezolizumab + CE-Arm bewertet.-</p> <p>Im Hinblick auf die Patienten mit auswertbaren Daten zur Sicherheit wiesen der Atezolizumab + CE- und der Placebo + CE-Arm einen ähnlichen Anteil an Patienten auf, welche die vier Zyklen der geplanten Induktions-chemotherapie abgeschlossen haben (Carboplatin: 86,4 % ggü. 88,8 %; Etoposid: 84,8 % ggü. 88,3 %).</p> <p><b><u>China-Erweiterungskohorte</u></b></p> <p>Innerhalb der Erweiterungskohorte wurden 138 asiatische Patienten für die Teilnahme an der Studie gescreent. Insgesamt erfüllten 28 Patienten die Einschlusskriterien nicht. 110 Patienten erfüllten die Kriterien für die Teilnahme und wurden in 12 Zentren in 2 Ländern randomisiert (China [9 Zentren; 100 Patienten], Taiwan [3 Zentren; 10 Patienten]).</p> <p>Von den insgesamt 110 Patienten wurden 57 Patienten dem Atezolizumab + CE-Arm und 53 Patienten auf den Placebo + CE-Arm randomisiert.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>a) und c) (ITT-Population)</th> <th>b)</th> <th>Safety-Population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Atezolizumab + CE</td> <td>57</td> <td>56</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>Placebo + CE</td> <td>53</td> <td>52</td> <td>52</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ein Patient im Atezolizumab + CE-Arm erhielt keine Studienmedikation und hatte bereits zum Zeitpunkt der 1. Datenanalyse am 29. Oktober 2018 die Studienteilnahme aufgrund einer Arztentscheidung beendet.</p> <p>Ein Patient im Placebo + CE-Arm erhielt Atezolizumab und wurde für die</p>	Studienarm	a) und c) (ITT-Population)	b)	Safety-Population	Atezolizumab + CE	201	197	198	Placebo + CE	202	196	196	Studienarm	a) und c) (ITT-Population)	b)	Safety-Population	Atezolizumab + CE	57	56	57	Placebo + CE	53	52	52
Studienarm	a) und c) (ITT-Population)	b)	Safety-Population																							
Atezolizumab + CE	201	197	198																							
Placebo + CE	202	196	196																							
Studienarm	a) und c) (ITT-Population)	b)	Safety-Population																							
Atezolizumab + CE	57	56	57																							
Placebo + CE	53	52	52																							

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																																		
		Untersuchungen zur Verträglichkeit im Atezolizumab + CE-Arm bewertet.																																																																																																		
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b><u>Globale Studienpopulation</u></b>																																																																																																		
		<b><u>Studienabbruch (FAS-Population)</u></b>																																																																																																		
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie IMpower133 Globale Studienpopulation Analysezeitpunkt 24.04.2018</th> <th>Atezo + CE (randomisiert) N = 201</th> <th>PBO + CE (randomisiert) N = 202</th> <th>Total N = 403</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>behandelt</td> <td>197 (98,0 %)</td> <td>197 (97,5 %)</td> <td>394 (97,8 %)</td> </tr> <tr> <td>On-study Status</td> <td>77 (38,3 %)</td> <td>60 (29,7 %)</td> <td>137 (34,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Lebend: unter Behandlung</td> <td>23 (11,4 %)</td> <td>11 (5,4 %)</td> <td>34 (8,4 %)</td> </tr> <tr> <td>Lebend: in Follow-Up</td> <td>54 (26,9 %)</td> <td>49 (24,3 %)</td> <td>103 (25,6 %)</td> </tr> <tr> <td>Studienabbruch</td> <td>124 (61,7 %)</td> <td>142 (70,3 %)</td> <td>266 (66,0 %)</td> </tr> <tr> <td><b>Studienabbruch</b></td> <td><b>N = 124</b></td> <td><b>N = 142</b></td> <td><b>N = 266</b></td> </tr> <tr> <td>Verstorben</td> <td>101 (81,5 %)</td> <td>132 (93,0 %)</td> <td>233 (87,6 %)</td> </tr> <tr> <td>Lost to Follow-Up</td> <td>3 (2,4 %)</td> <td>1 (0,7 %)</td> <td>4 (1,5 %)</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung des Arztes</td> <td>2 (1,6 %)</td> <td>0</td> <td>2 (0,8 %)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch durch Patienten</td> <td>18 (14,5 %)</td> <td>9 (6,3 %)</td> <td>27 (10,2 %)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie IMpower133 Globale Studienpopulation Analysezeitpunkt 24.04.2018	Atezo + CE (randomisiert) N = 201	PBO + CE (randomisiert) N = 202	Total N = 403	behandelt	197 (98,0 %)	197 (97,5 %)	394 (97,8 %)	On-study Status	77 (38,3 %)	60 (29,7 %)	137 (34,0 %)	Lebend: unter Behandlung	23 (11,4 %)	11 (5,4 %)	34 (8,4 %)	Lebend: in Follow-Up	54 (26,9 %)	49 (24,3 %)	103 (25,6 %)	Studienabbruch	124 (61,7 %)	142 (70,3 %)	266 (66,0 %)	<b>Studienabbruch</b>	<b>N = 124</b>	<b>N = 142</b>	<b>N = 266</b>	Verstorben	101 (81,5 %)	132 (93,0 %)	233 (87,6 %)	Lost to Follow-Up	3 (2,4 %)	1 (0,7 %)	4 (1,5 %)	Entscheidung des Arztes	2 (1,6 %)	0	2 (0,8 %)	Abbruch durch Patienten	18 (14,5 %)	9 (6,3 %)	27 (10,2 %)																																																						
		Studie IMpower133 Globale Studienpopulation Analysezeitpunkt 24.04.2018	Atezo + CE (randomisiert) N = 201	PBO + CE (randomisiert) N = 202	Total N = 403																																																																																															
		behandelt	197 (98,0 %)	197 (97,5 %)	394 (97,8 %)																																																																																															
		On-study Status	77 (38,3 %)	60 (29,7 %)	137 (34,0 %)																																																																																															
		Lebend: unter Behandlung	23 (11,4 %)	11 (5,4 %)	34 (8,4 %)																																																																																															
		Lebend: in Follow-Up	54 (26,9 %)	49 (24,3 %)	103 (25,6 %)																																																																																															
		Studienabbruch	124 (61,7 %)	142 (70,3 %)	266 (66,0 %)																																																																																															
		<b>Studienabbruch</b>	<b>N = 124</b>	<b>N = 142</b>	<b>N = 266</b>																																																																																															
		Verstorben	101 (81,5 %)	132 (93,0 %)	233 (87,6 %)																																																																																															
		Lost to Follow-Up	3 (2,4 %)	1 (0,7 %)	4 (1,5 %)																																																																																															
		Entscheidung des Arztes	2 (1,6 %)	0	2 (0,8 %)																																																																																															
		Abbruch durch Patienten	18 (14,5 %)	9 (6,3 %)	27 (10,2 %)																																																																																															
		<b><u>Behandlungsabbruch (SAF-Population)</u></b>																																																																																																		
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie IMpower133 Globale Studienpopulation Analysezeitpunkt 24.04.2018</th> <th colspan="3">Atezo + CE N = 198</th> <th colspan="3">PBO + CE N = 196</th> </tr> <tr> <td></td> <th>Atezo- lizumab</th> <th>Carbo- platin</th> <th>Etopo- sid</th> <th>Place- bo</th> <th>Carbo- platin</th> <th>Etopo- sid</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Mindestens eine Studienbehandlung erhalten</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>198 (100%)</td> <td>198 (100%)</td> <td>198 (100%)</td> <td>196 (100%)</td> <td>196 (100%)</td> <td>196 (100%)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Behandlungsstatus</td> </tr> <tr> <td>noch unter Behandlung</td> <td>23 (11,6%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>11 (5,6%)</td> <td>1 (0,5%)</td> <td>1 (0,5%)</td> </tr> <tr> <td>Abgeschlossen</td> <td>0</td> <td>171 (86,4%)</td> <td>168 (84,8%)</td> <td>0</td> <td>174 (88,8%)</td> <td>173 (88,3%)</td> </tr> <tr> <td>Abgebrochen</td> <td>175 (88,4%)</td> <td>27 (13,6%)</td> <td>30 (15,2%)</td> <td>185 (94,4%)</td> <td>21 (10,7%)</td> <td>22 (11,2%)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Grund für Behandlungsabbruch</td> </tr> <tr> <td><b>Behandlungs- abbruch</b></td> <td><b>N=175</b></td> <td><b>N=27</b></td> <td><b>N=30</b></td> <td><b>N=185</b></td> <td><b>N=21</b></td> <td><b>N=22</b></td> </tr> <tr> <td>Fehlende Compliance mit Medikament aus Studie</td> <td>1 (0,6%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Abweichung von Studienprotokoll</td> <td>1 (0,6%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Verstorben</td> <td>8 (4,6%)</td> <td>4 (14,8%)</td> <td>4 (13,3%)</td> <td>10 (5,4%)</td> <td>7 (33,3%)</td> <td>7 (31,8%)</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschtes Ereignis</td> <td>21 (12,0%)</td> <td>5 (18,5%)</td> <td>8 (26,7%)</td> <td>5 (2,7%)</td> <td>1 (4,8%)</td> <td>2 (9,1%)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie IMpower133 Globale Studienpopulation Analysezeitpunkt 24.04.2018	Atezo + CE N = 198			PBO + CE N = 196				Atezo- lizumab	Carbo- platin	Etopo- sid	Place- bo	Carbo- platin	Etopo- sid	Mindestens eine Studienbehandlung erhalten							Ja	198 (100%)	198 (100%)	198 (100%)	196 (100%)	196 (100%)	196 (100%)	Behandlungsstatus							noch unter Behandlung	23 (11,6%)	0	0	11 (5,6%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	Abgeschlossen	0	171 (86,4%)	168 (84,8%)	0	174 (88,8%)	173 (88,3%)	Abgebrochen	175 (88,4%)	27 (13,6%)	30 (15,2%)	185 (94,4%)	21 (10,7%)	22 (11,2%)	Grund für Behandlungsabbruch							<b>Behandlungs- abbruch</b>	<b>N=175</b>	<b>N=27</b>	<b>N=30</b>	<b>N=185</b>	<b>N=21</b>	<b>N=22</b>	Fehlende Compliance mit Medikament aus Studie	1 (0,6%)	0	0	0	0	0	Abweichung von Studienprotokoll	1 (0,6%)	0	0	0	0	0	Verstorben	8 (4,6%)	4 (14,8%)	4 (13,3%)	10 (5,4%)	7 (33,3%)	7 (31,8%)	Unerwünschtes Ereignis	21 (12,0%)	5 (18,5%)	8 (26,7%)	5 (2,7%)	1 (4,8%)	2 (9,1%)
		Studie IMpower133 Globale Studienpopulation Analysezeitpunkt 24.04.2018	Atezo + CE N = 198			PBO + CE N = 196																																																																																														
			Atezo- lizumab	Carbo- platin	Etopo- sid	Place- bo	Carbo- platin	Etopo- sid																																																																																												
		Mindestens eine Studienbehandlung erhalten																																																																																																		
		Ja	198 (100%)	198 (100%)	198 (100%)	196 (100%)	196 (100%)	196 (100%)																																																																																												
		Behandlungsstatus																																																																																																		
noch unter Behandlung	23 (11,6%)	0	0	11 (5,6%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)																																																																																														
Abgeschlossen	0	171 (86,4%)	168 (84,8%)	0	174 (88,8%)	173 (88,3%)																																																																																														
Abgebrochen	175 (88,4%)	27 (13,6%)	30 (15,2%)	185 (94,4%)	21 (10,7%)	22 (11,2%)																																																																																														
Grund für Behandlungsabbruch																																																																																																				
<b>Behandlungs- abbruch</b>	<b>N=175</b>	<b>N=27</b>	<b>N=30</b>	<b>N=185</b>	<b>N=21</b>	<b>N=22</b>																																																																																														
Fehlende Compliance mit Medikament aus Studie	1 (0,6%)	0	0	0	0	0																																																																																														
Abweichung von Studienprotokoll	1 (0,6%)	0	0	0	0	0																																																																																														
Verstorben	8 (4,6%)	4 (14,8%)	4 (13,3%)	10 (5,4%)	7 (33,3%)	7 (31,8%)																																																																																														
Unerwünschtes Ereignis	21 (12,0%)	5 (18,5%)	8 (26,7%)	5 (2,7%)	1 (4,8%)	2 (9,1%)																																																																																														

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation						
		Symptomatische Verschlechterung	7 (4,0%)	3 (11,1%)	3 (10,0%)	1 (0,5%)	0	0
		Krankheitsprogression	126 (72,0%)	8 (29,6%)	8 (26,7%)	158 (85,4%)	8 (38,1%)	8 (36,4%)
		Entscheidung des Arztes	2 (1,1%)	1 (3,7%)	1 (3,3%)	3 (1,6%)	1 (4,8%)	1 (4,5%)
		Abbruch durch Patienten	9 (5,1%)	6 (22,2%)	6 (20,0%)	7 (3,8%)	3 (14,3%)	3 (13,6%)
		Lost to Follow-Up	0	0	0	1 (0,5%)	1 (4,8%)	1 (4,5%)
Siehe auch Flow-Charts im Anschluss an diese Tabelle.								
<u>Studienabbruch (FAS-Population)</u>								
<b>Studie IMpower133</b>		<b>Atezo + CE (randomisiert)</b>	<b>PBO + CE (randomisiert)</b>	<b>Total N = 403</b>				
Globale Studienpopulation		N = 201	N = 202					
Analysezeitpunkt 24.01.2019								
behandelt		197 (98 %)	197 (97,5 %)	394 (97,8 %)				
On-study Status		40 (19,9 %)	30 (14,9 %)	70 (17,4 %)				
	Lebend: unter Behandlung	13 (6,5 %)	1 (0,5 %)	14 (3,5 %)				
	Lebend: in Follow-Up	27 (13,4 %)	29 (14,4 %)	56 (13,9 %)				
Studienabbruch		161 (80,1 %)	172 (85,1 %)	333 (82,6 %)				
	<b>Studienabbruch</b>	<b>N=161</b>	<b>N=172</b>	<b>N=333</b>				
	Verstorben	138 (85,7 %)	158 (91,9 %)	296 (88,9 %)				
	Lost to Follow-Up	3 (1,9 %)	2 (1,2 %)	5 (1,5 %)				
	Entscheidung des Arztes	2 (1,2 %)	0	2 (0,6 %)				
	Abbruch durch Patienten	18 (11,2 %)	12 (7,0 %)	30 (9,0 %)				
<u>China-Erweiterungskohorte</u>								
<u>Studienabbruch (FAS-Population)</u>								
<i>1. Analysezeitpunkt (29. Oktober 2018)</i>								
<b>Studie IMpower133</b>		<b>Atezo + CE (randomisiert)</b>	<b>PBO + CE (randomisiert)</b>	<b>Total N = 110</b>				
China-Kohorte		N = 57	N = 53					
Analysezeitpunkt 29.10.2018								
behandelt		56 (98,2 %)	53 (100 %)	109 (99,1 %)				
On-study Status								
	Lebend: unter Behandlung	4 (7,0 %)	2 (3,8 %)	6 (5,5 %)				
	Lebend: in Follow-Up	23 (40,4 %)	25 (47,2 %)	48 (43,6 %)				
Studienabbruch		30 (52,6 %)	26 (49,1 %)	56 (50,9 %)				
	<b>Studienabbruch</b>	<b>N=30</b>	<b>N=26</b>	<b>N=56</b>				
	Verstorben	26 (86,7 %)	22 (84,6 %)	48 (85,7 %)				
	Lost to Follow-Up	0	1 (3,8 %)	1 (1,8 %)				
	Entscheidung des Arztes	1 (3,3 %)	0	1 (1,8 %)				
	Abbruch durch Patienten	3 (10,0 %)	3 (11,5 %)	6 (10,7 %)				

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																																												
		<p>2. <u>Analysezeitpunkt (24. Januar 2019)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie IMpower133 China-Kohorte Analysezeitpunkt 24.01.2019</th> <th>Atezo + CE (randomisiert) N = 57</th> <th>PBO + CE (randomisiert) N = 53</th> <th>Total N = 110</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>behandelt</td> <td>56 (98,2 %)</td> <td>53 (100 %)</td> <td>109 (99,1 %)</td> </tr> <tr> <td>On-study Status</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Lebend: unter Behandlung</td> <td>4 (7,0 %)</td> <td>2 (3,8 %)</td> <td>6 (5,5 %)</td> </tr> <tr> <td>  Lebend: in Follow-Up</td> <td>18 (31,6 %)</td> <td>17 (32,1 %)</td> <td>35 (31,8 %)</td> </tr> <tr> <td>Studienabbruch</td> <td>35 (61,4 %)</td> <td>34 (64,2 %)</td> <td>69 (62,7 %)</td> </tr> <tr> <td>  <b>Studienabbruch</b></td> <td><b>N=35</b></td> <td><b>N=34</b></td> <td><b>N=69</b></td> </tr> <tr> <td>  Verstorben</td> <td>31 (88,6 %)</td> <td>30 (88,2 %)</td> <td>61 (88,4 %)</td> </tr> <tr> <td>  Lost to Follow-Up</td> <td>0</td> <td>1 (2,9 %)</td> <td>1 (1,4 %)</td> </tr> <tr> <td>  Entscheidung des Arztes</td> <td>1 (2,9 %)</td> <td>0</td> <td>1 (1,4 %)</td> </tr> <tr> <td>  Abbruch durch Patienten</td> <td>3 (8,6 %)</td> <td>3 (8,8 %)</td> <td>6 (8,7 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Siehe auch Flow-Charts im Anschluss an diese Tabelle.</p> <p><u>Behandlungsabbruch (Safety Evaluable Population)</u></p> <p>Es liegen keine Daten zu den Gründen für Behandlungsabbrüche der China-Erweiterungskohorte vor.</p>	Studie IMpower133 China-Kohorte Analysezeitpunkt 24.01.2019	Atezo + CE (randomisiert) N = 57	PBO + CE (randomisiert) N = 53	Total N = 110	behandelt	56 (98,2 %)	53 (100 %)	109 (99,1 %)	On-study Status				Lebend: unter Behandlung	4 (7,0 %)	2 (3,8 %)	6 (5,5 %)	Lebend: in Follow-Up	18 (31,6 %)	17 (32,1 %)	35 (31,8 %)	Studienabbruch	35 (61,4 %)	34 (64,2 %)	69 (62,7 %)	<b>Studienabbruch</b>	<b>N=35</b>	<b>N=34</b>	<b>N=69</b>	Verstorben	31 (88,6 %)	30 (88,2 %)	61 (88,4 %)	Lost to Follow-Up	0	1 (2,9 %)	1 (1,4 %)	Entscheidung des Arztes	1 (2,9 %)	0	1 (1,4 %)	Abbruch durch Patienten	3 (8,6 %)	3 (8,8 %)	6 (8,7 %)
Studie IMpower133 China-Kohorte Analysezeitpunkt 24.01.2019	Atezo + CE (randomisiert) N = 57	PBO + CE (randomisiert) N = 53	Total N = 110																																											
behandelt	56 (98,2 %)	53 (100 %)	109 (99,1 %)																																											
On-study Status																																														
Lebend: unter Behandlung	4 (7,0 %)	2 (3,8 %)	6 (5,5 %)																																											
Lebend: in Follow-Up	18 (31,6 %)	17 (32,1 %)	35 (31,8 %)																																											
Studienabbruch	35 (61,4 %)	34 (64,2 %)	69 (62,7 %)																																											
<b>Studienabbruch</b>	<b>N=35</b>	<b>N=34</b>	<b>N=69</b>																																											
Verstorben	31 (88,6 %)	30 (88,2 %)	61 (88,4 %)																																											
Lost to Follow-Up	0	1 (2,9 %)	1 (1,4 %)																																											
Entscheidung des Arztes	1 (2,9 %)	0	1 (1,4 %)																																											
Abbruch durch Patienten	3 (8,6 %)	3 (8,8 %)	6 (8,7 %)																																											
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung																																													
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><b><u>Globale Studienpopulation</u></b></p> <p>Randomisierung des ersten Studienpatienten: 6. Juni 2016  Randomisierung des letzten Studienpatienten: 31. Mai 2017  Konfirmatorische (Zulassungsrelevante) Datenanalyse: 24. April 2018.  Die mediane Dauer des Follow-Up zum 24. April 2018 betrug unter Atezolizumab + CE 13,9 Monate: (Range 0,0 - 21,1) und 13,2 Monate unter Placebo + CE (Range 0,0 - 21,4).  Die mediane Dauer des Follow-Up zum 24. Januar 2019 (Zeitpunkt der explorativen OS-Analyse) betrug unter Atezolizumab + CE 23,1 Monate: (Range 0,0 - 29,5) und 22,6 Monate unter Placebo + CE (Range 0,0 - 30,7).</p> <p><b><u>China-Erweiterungskohorte</u></b></p> <p>Randomisierung des ersten Studienpatienten: 20. September 2018  Randomisierung des letzten Studienpatienten: 26. März 2018  Zeitpunkt für die 1. Datenanalyse: 29. Oktober 2018  Die mediane Dauer des Follow-Up betrug unter Atezolizumab + CE 10,3 Monate: (Range 0,0 - 19,4) und 10,9 Monate unter Placebo + CE (Range 0,9 - 17,4)  Zeitpunkt für die 2. Datenanalyse: 24. Januar 2019</p>																																												



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Die mediane Dauer des Follow-Up betrug unter Atezolizumab + CE 14,3 Monate: (Range 0,0 – 19,4) und 14,0 Monate unter Placebo + CE (Range 0,9 – 20,8)
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch laufend. Die ursprünglich als finale OS-Analyse nach 306 Todesfällen geplante Auswertung stellt durch das Erreichen der prä-spezifizierten statistischen Stoppregel und der geplanten Eventzahlen bereits zum Zeitpunkt der geplanten OS-Interimanalyse (neu als konfirmatorische Analyse geltend) nunmehr noch eine rein explorative Analyse mit längerem Follow-Up dar.  Die finale OS-Analyse der China-Erweiterungskohorte ist geplant nach 55 OS-Ereignissen und wird 21 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten erwartet.

<sup>a</sup>: nach CONSORT 2010.

**Quellen: (53, 96–98)**

ADA: Anti-Arzneimittel-Antikörper; AEGT: UE-Gruppenbezeichnung; AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ALT: Alaninaminotransferase; ANC: Gesamtzahl Neutrophile Granulozyten; aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AST: Aspartataminotransferase; ATA: Anti-therapeutischer Antikörper; AUC: Fläche unter Kurve; bTMB: Tumor Mutationslast im Blut; CD137: Cluster of differentiation 137; CE: Carboplatin und Etoposid; CFDA: China Food and Drug Administration; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CRCL: Kreatinin-Clearance; CRF: Prüfbogen; CSR: Klinischer Studienbericht; CT: Computertomografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCIS: Duktales Karzinom in situ; DCR: Krankheitskontrollrate; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; EDC: Elektronische Datenerfassung; EKG: Elektrokardiogramm; EMA: Europäische Arzneimittelagentur; 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 Cancer Module 13; EQ-5D-3L: EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Gesundheitsfragebogen; ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; FAS: Full analysis set; FDA: Food and Drug Administration; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; GSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HBcAb: Hepatitis-B-Core-Antikörper; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HLT: High Level Term; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; i.v.: intravenös; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; iDCC: Unabhängiges Koordinierungszentrum zur Datenüberwachung; iDMC: Unabhängiges Datenüberwachungskomitee; IHC: Immunhistochemie; imUE: Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis; IND: Investigational new drug; INR: International normalized ratio; IVA: Isotopenverdünnungsanalyse; IxRS: Interactive web/voice response system; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; LPLV: Letzter Besuch des letzten Patienten; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MDD: Minimal detektierbare Differenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRT: Magnetresonanztomografie; NCI: National Cancer Institute; NGS: Next generation sequencing; NYHA: New York Heart Association; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PCR: Polymerasekettenreaktion; PD-1: Programmed death 1; PD-L1: Programmed death-ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; PUVA: Psoralen plus UV-A; qRT-PCR: Quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion; RCR: Roche Clinical Repository; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAF: Safety analysis set; SAP: Statistischer Analyseplan; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; SMQ: Standardized MedDRA Query; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T3: Triiodthyronin; TIR: Zeitspanne des Ansprechens; TMS: Thesaurus-Managementsystem; TNF-alpha: Tumornekrosefaktor; TTD: Zeit bis Verschlechterung; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Oberer Normwert; VALG: Veterans Administration Lung Study Group; VHP: Voluntary harmonization procedure; ZNS: Zentralnervensystem

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

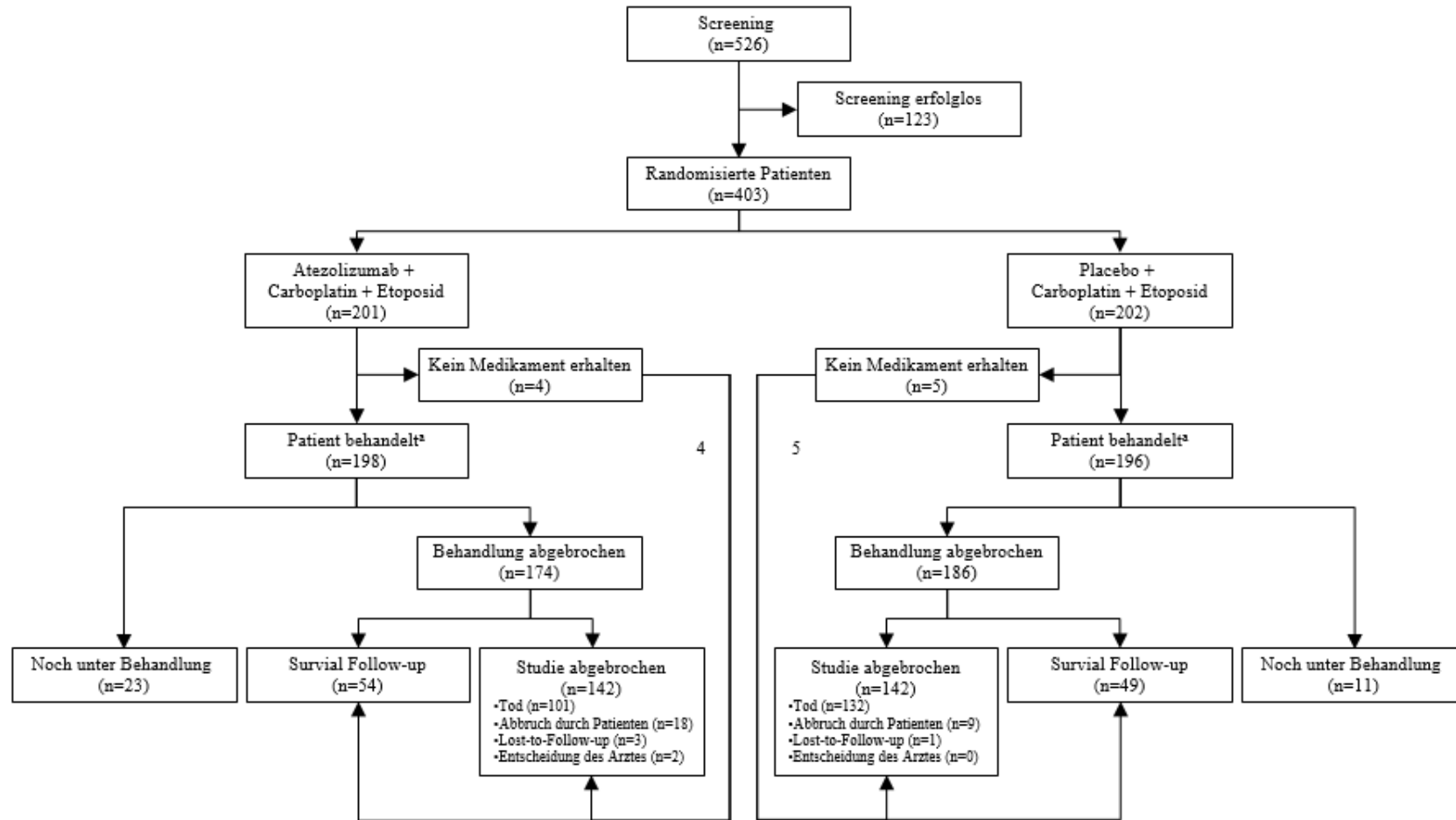


Abbildung 39: Patientenfluss der Studie IMPower133, globale Studienpopulation, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

CE: Carboplatin + Etoposide;

<sup>a</sup> Ein Patient der Safety Population, randomisiert in dem Placebo Arm (Placebo + CE), erhielt fälschlicherweise Verum und wurde daher dem Atezolizumab + CE Arm zugeordnet.

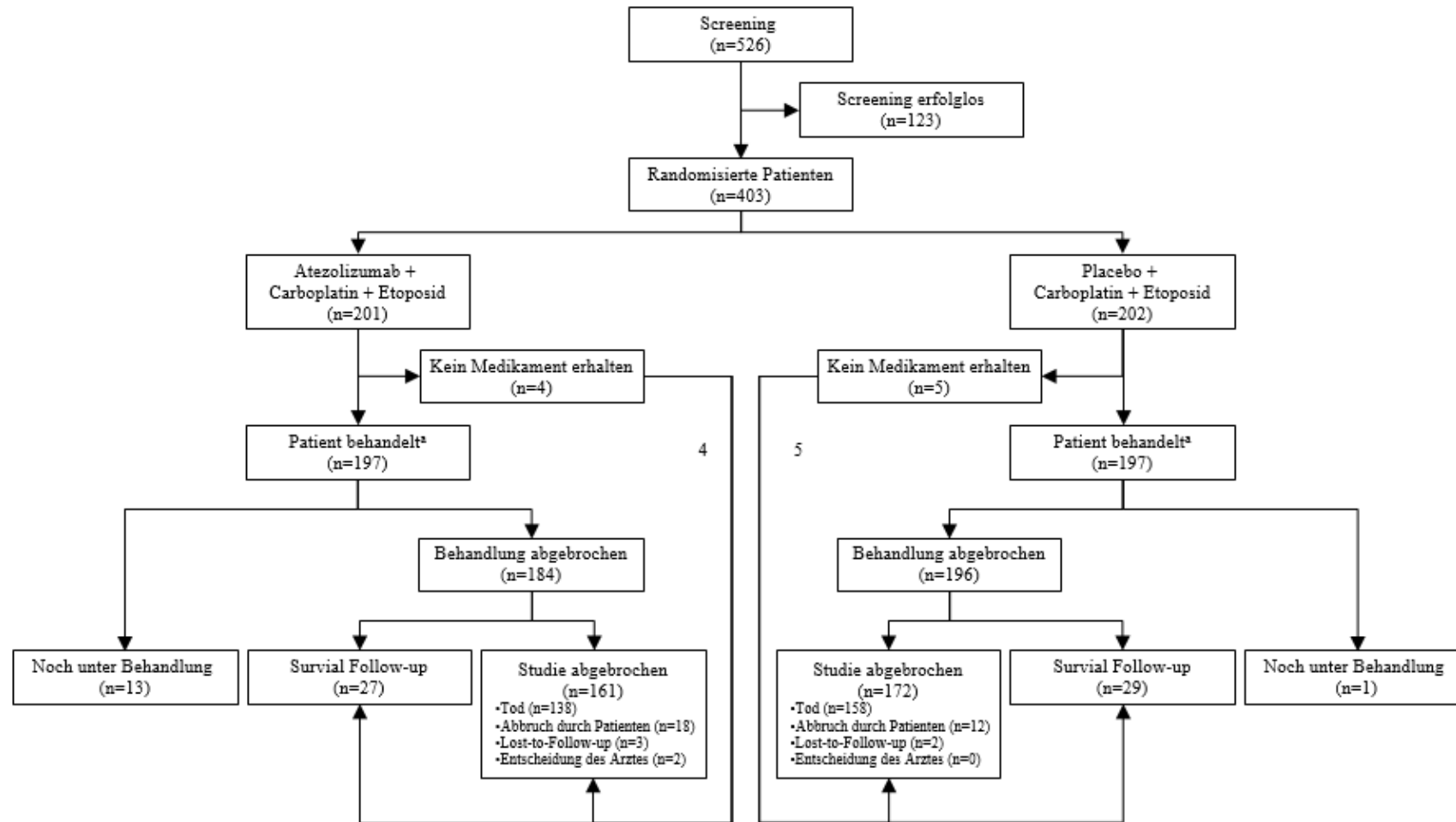


Abbildung 40: Patientenfluss der Studie IMpower133, globale Studienpopulation, explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019

CE: Carboplatin + Etoposide;

<sup>a</sup> Ein Patient der Safety Population, randomisiert in dem Placebo Arm (Placebo + CE), erhielt fälschlicherweise Verum und wurde daher dem Atezolizumab + CE Arm zugeordnet.

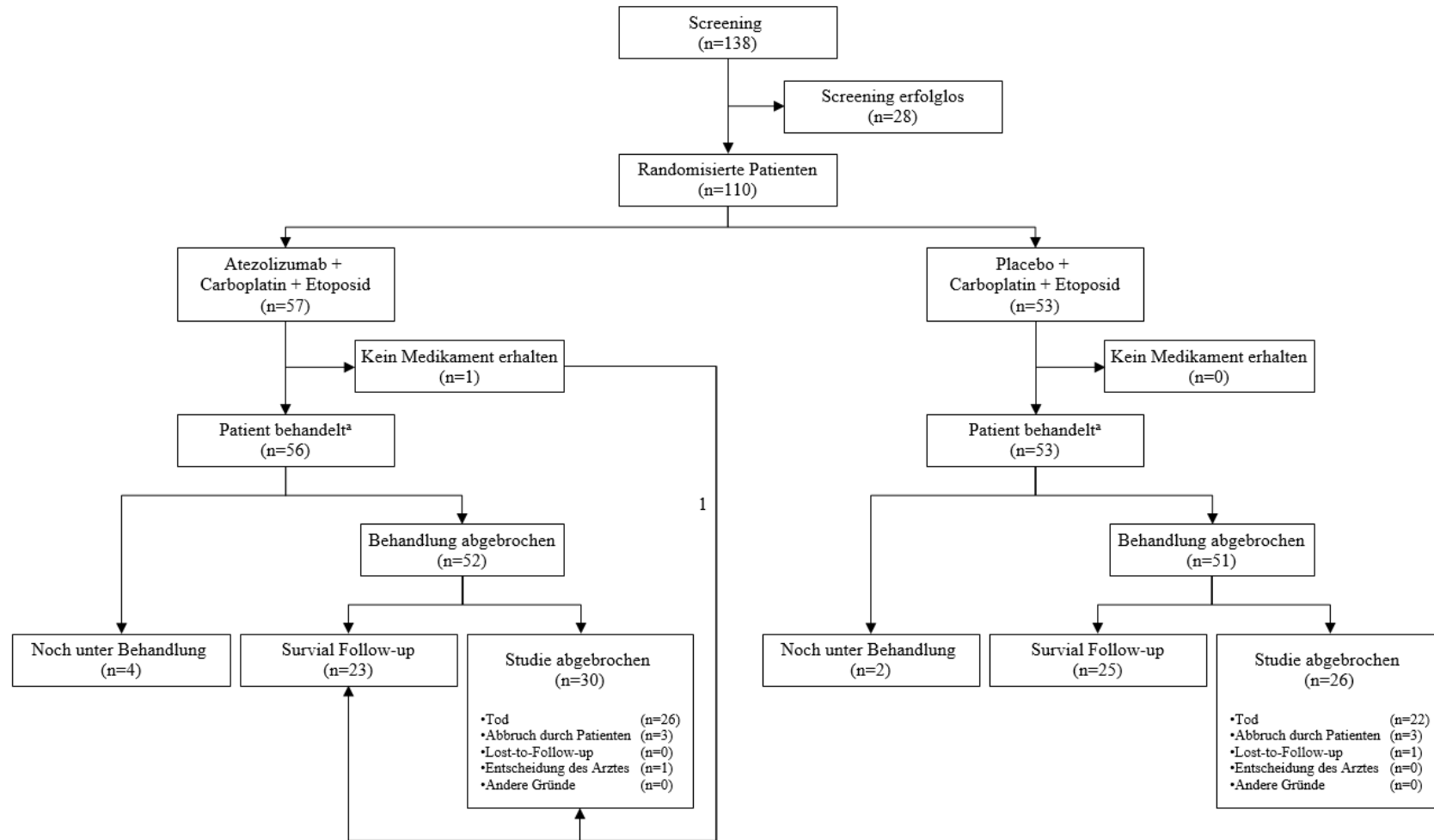


Abbildung 41: Patientenfluss der Studie IMpower133, China-Erweiterungskohorte, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018

CE: Carboplatin + Etoposide;

<sup>a</sup> Ein Patient der Safety Population, randomisiert in dem Placebo Arm (Placebo + CE), erhielt fälschlicherweise Verum und wurde daher dem Atezolizumab + CE Arm zugeordnet.

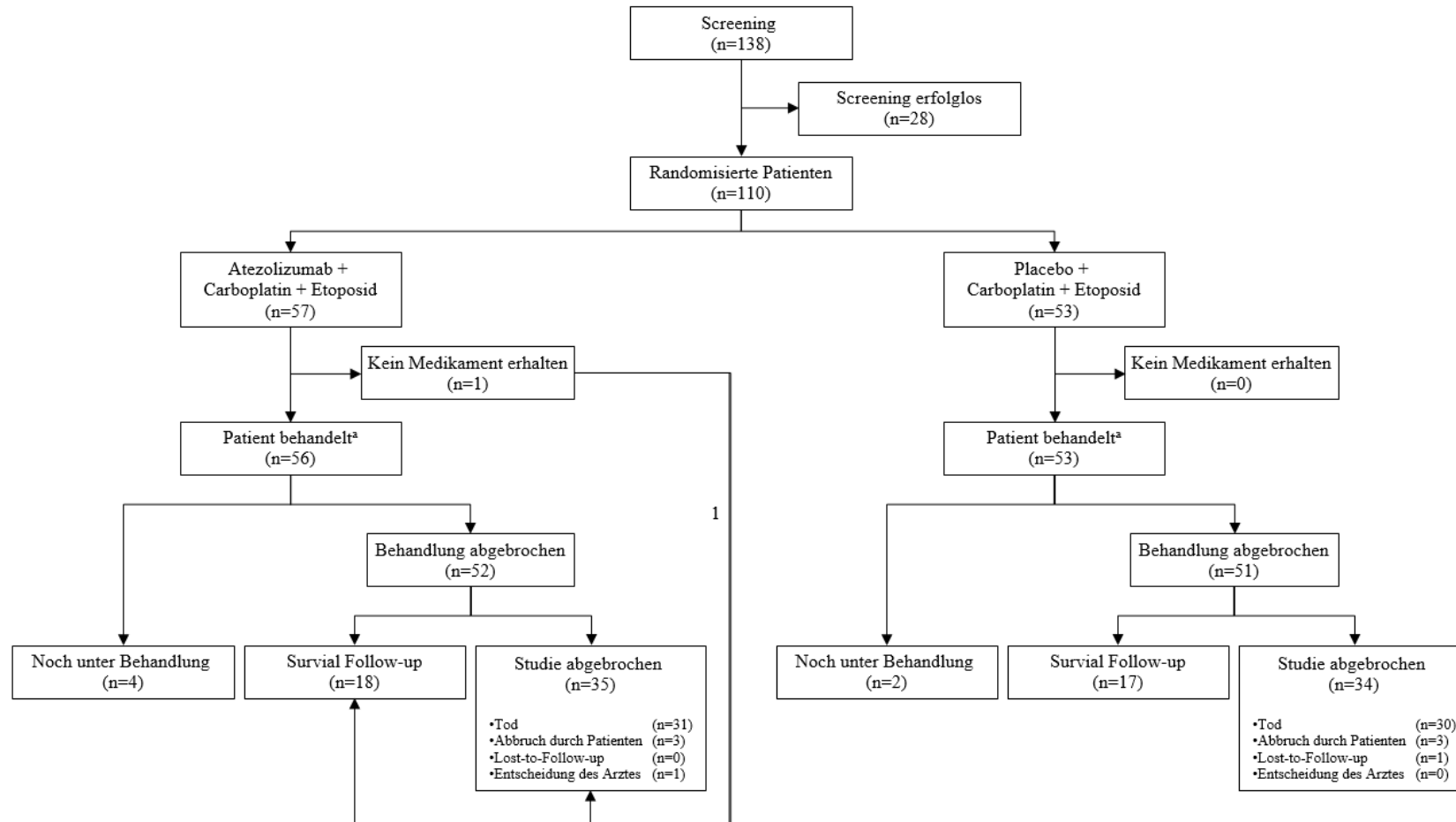


Abbildung 42: Patientenfluss der Studie IMpower133, China-Erweiterungskohorte, explorative Datenanalyse vom 24. Januar 2019

CE: Carboplatin + Etoposide;

\* Ein Patient der Safety Population, randomisiert in dem Placebo Arm (Placebo + CE), erhielt fälschlicherweise Verum und wurde daher dem Atezolizumab + CE Arm zugeordnet.

**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. Quellspezifische 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 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMpower133

**Studie:** IMpower133 (GO30081)

Tabelle 4-82: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

<b>Genauere Benennung der Quelle</b>	<b>Kürzel</b>
CLINICAL STUDY REPORT Primary CSR Study GO30081, (IMpower133). 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. Report No.: 108426; 07. September 2018	CSR
UPDATE CLINICAL STUDY REPORT Update CSR Study GO30081 (IMpower133). 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. Report No. 1096592. June 2019.	CSR Update
TOPLINE REPORT FOR STUDY GO30081 Research Report Number: 1093769; 29. April 2019	CSR China
TOPLINE RESULTS REPORT FOR STUDY GO30081 Research Report Number: 1095202; 23. May 2019	CSR Update China
STATISTICAL ANALYSIS PLAN A Phase I/III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide With Or Without Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer; Protocol Number: GO30081; Version Number: 3; 14. May 2018	SAP
STATISTICAL ANALYSIS PLAN A Phase I/III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide With Or Without Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer; Protocol Number: GO30081; Version Number: 4 (China); 06. December 2018	SAP China
PROTOCOL 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; Protocol Number: GO30081; Version Number: 7; 06. March 2019	CTP
Volltextpublikation Horn, L., Mansfield, A. S., Szczesna, A., Havel, L., Krzakowski, M. et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine 2018; 379(23): 2220-2229.	Horn 2018

**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 IMpower133 handelt es sich um eine randomisierte Studie.

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Geeignete Patienten wurden mittels Interactive Web/Voice Response Systems (IxRS) im Verhältnis 1:1 in die Studienarme randomisiert. Das Interactive Web/Voice Response Systems (IxRS) wurde durch einen unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert und es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet. Cross-over war nicht erlaubt. Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung wurden unter Verwendung des Interactive Web/Voice Response Systems (IxRS) durchgeführt. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren, den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie IMpower133 (GO30081) handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie IMpower133 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

---

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

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

ja       nein

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

---

Es existieren keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMpower133 ist eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMpower133 ist eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Tumoransprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMpower133 ist eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

ORR: Alle randomisierten Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn wurden in die Analyse einbezogen-entsprechend den Vorgaben der RECIST-Kriterien.

DOR: Die Dauer des objektiven Ansprechens basiert auf einer nicht randomisierten Teilpopulation der Studie IMpower133 (Patienten mit partiellem oder komplettem Ansprechen). Das ITT-Prinzip kann daher bei diesen Analysen nicht umgesetzt werden. Da die Selektion der Patienten vom Tumoransprechen abhängig und somit nicht steuerbar war und die Dauer des objektiven Ansprechens in Zusammenhang mit der objektiven Ansprechrate betrachtet wird, sind die Analysen dennoch valide. Die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips bei der Dauer des objektiven Ansprechens führt somit nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMpower133 ist eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMpower133 ist eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMpower133 ist eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMpower133 ist eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---



**Endpunkt: Verträglichkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**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 ITT-Prinzip ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analysen widersprechen. Es wurden alle Patienten der Safety-Population (alle behandelten Patienten) protokollgemäß in die Auswertung eingeschlossen und nach dem „as treated“-Prinzip ausgewertet.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar**: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*  
*Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
  - *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
  - *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---



---

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunkts, 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.*

---

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

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

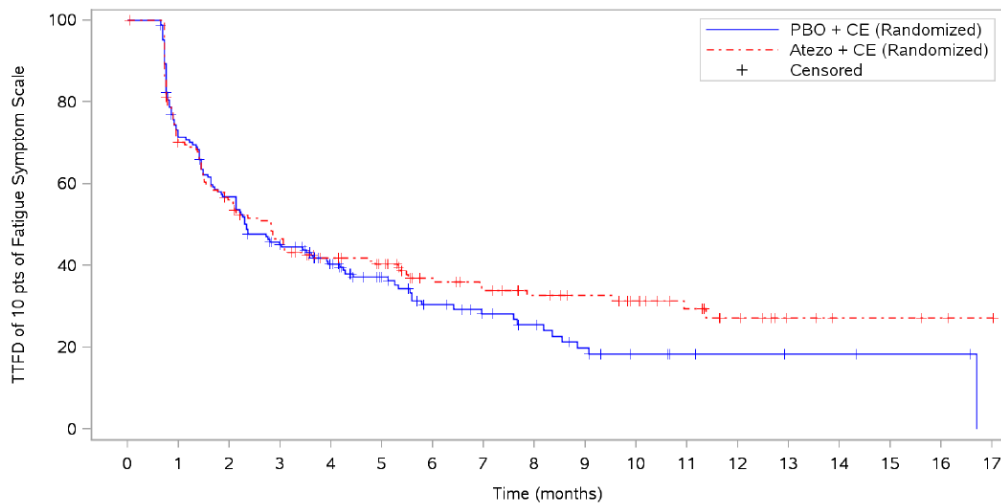
---



**Anhang 4-G: Weitere Unterlagen der Studie IMpower133**

**Globale Studienpopulation**

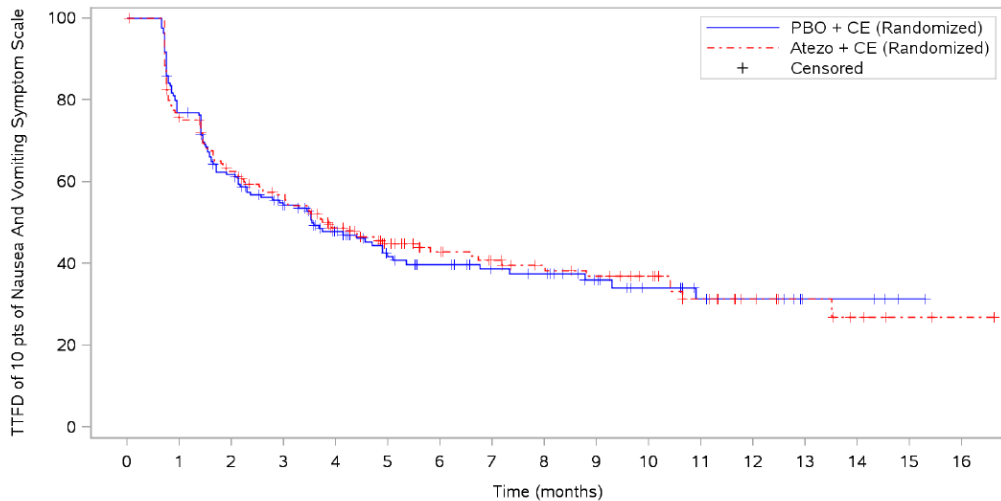
**Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30**



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PBO + CE (Randomized)	202	118	93	70	55	40	29	23	19	13	9	5	4	3	3	2	2	-
Atezo + CE (Randomized)	201	114	90	72	59	52	38	33	28	25	21	15	10	5	3	3	2	1

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

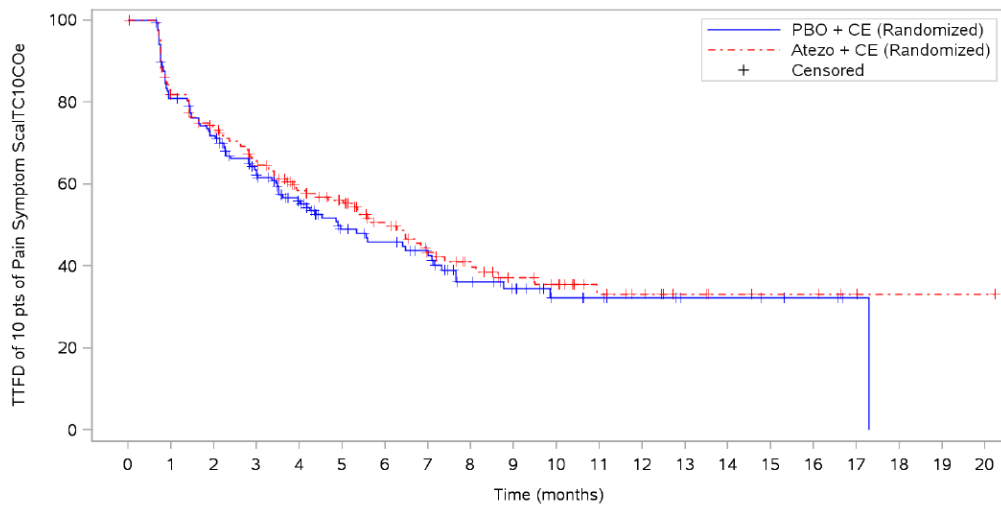
Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
PBO + CE (Randomized)	202	129	101	81	62	45	39	33	31	22	15	11	8	4	4	1	-
Atezo + CE (Randomized)	201	123	99	86	68	53	42	35	30	27	23	16	10	7	4	2	1

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

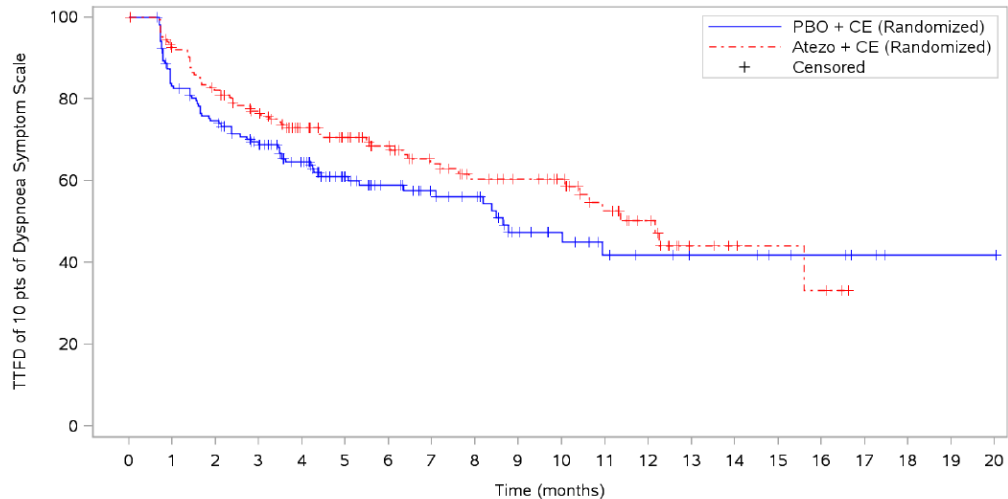
Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PBO + CE (Randomized)	202	135	118	93	72	51	44	36	25	20	13	10	7	5	5	4	3	1	-	-	-
Atezo + CE (Randomized)	201	133	117	99	79	68	51	38	32	25	22	14	11	7	5	4	4	2	1	1	1

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

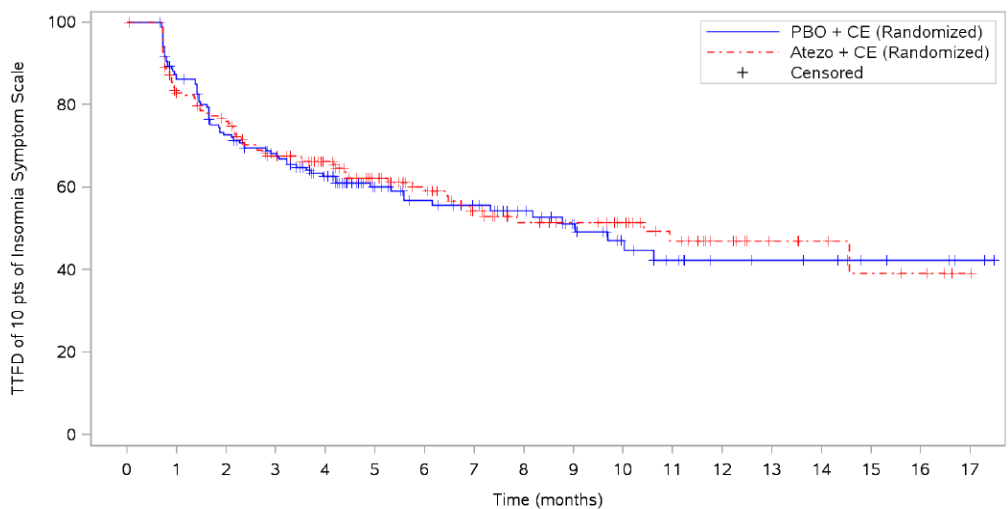
Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk																					
PBO + CE (Randomized)	202	137	121	103	84	56	47	39	35	24	20	13	10	8	8	6	5	3	1	1	1
Atezo + CE (Randomized)	201	150	132	116	95	81	66	54	46	41	37	25	18	7	5	4	3	-	-	-	-

Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

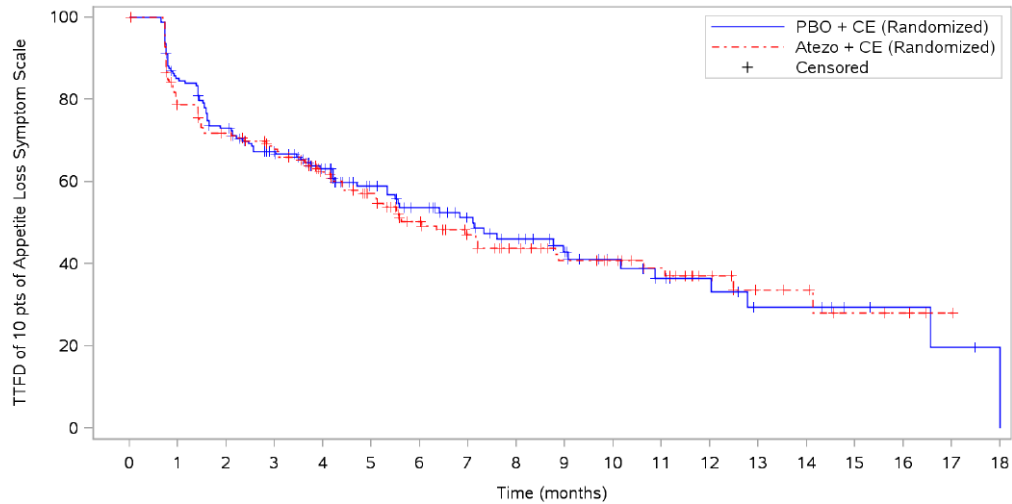
Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk																					
PBO + CE (Randomized)	202	142	116	102	84	59	49	43	36	28	20	14	10	9	8	5	4	2			
Atezo + CE (Randomized)	201	133	120	100	87	69	54	43	35	32	28	20	14	9	7	5	4	1			

Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

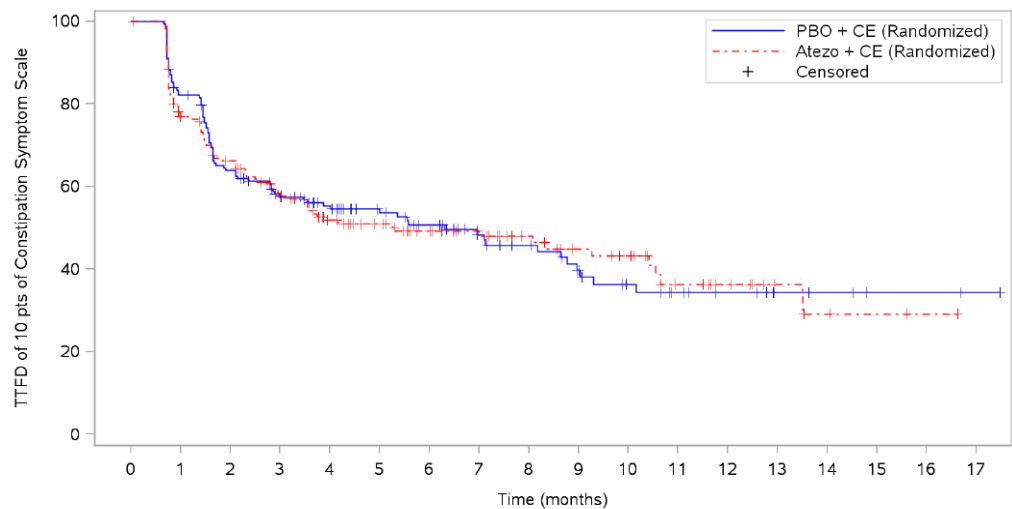


Patients at risk  
 PBO + CE (Randomized)  
 Atezo + CE (Randomized)

	202	141	119	101	83	60	49	40	33	26	19	14	11	7	7	4	3	2	1
	201	127	114	102	84	70	52	42	34	28	25	20	13	8	7	4	3	1	-

Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

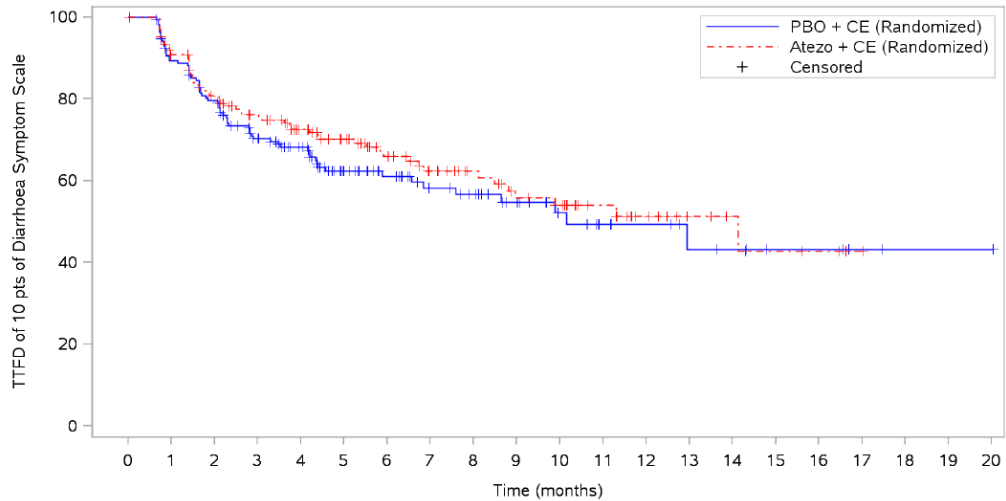


Patients at risk  
 PBO + CE (Randomized)  
 Atezo + CE (Randomized)

	202	136	104	87	74	57	48	38	32	25	18	14	10	5	4	2	2	1
	201	124	104	86	65	57	46	39	32	26	23	14	10	5	3	2	1	-

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

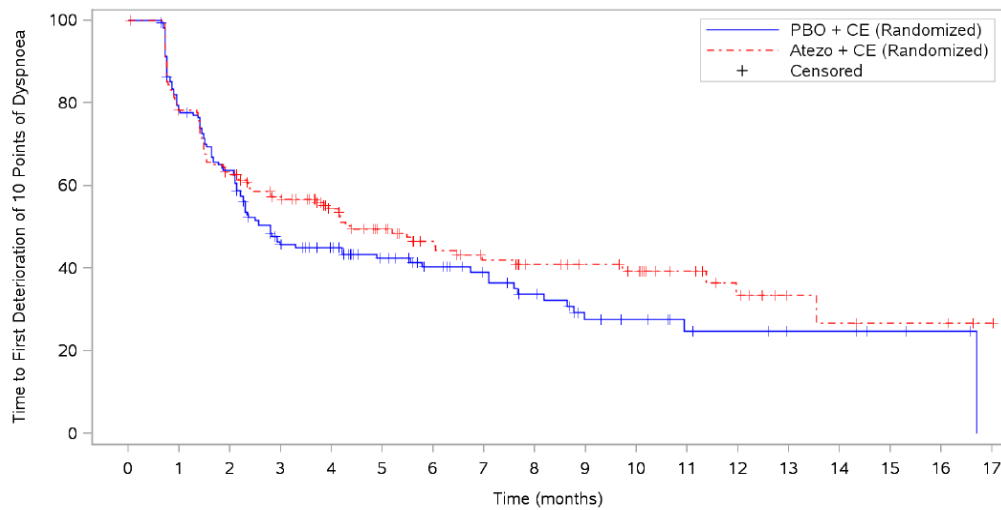


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PBO + CE (Randomized)	202	149	131	106	92	61	49	38	34	27	19	12	10	7	6	4	4	2	1	1	1
Atezo + CE (Randomized)	201	146	127	110	93	77	60	48	39	32	29	20	13	8	6	4	3	1	-	-	-

Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

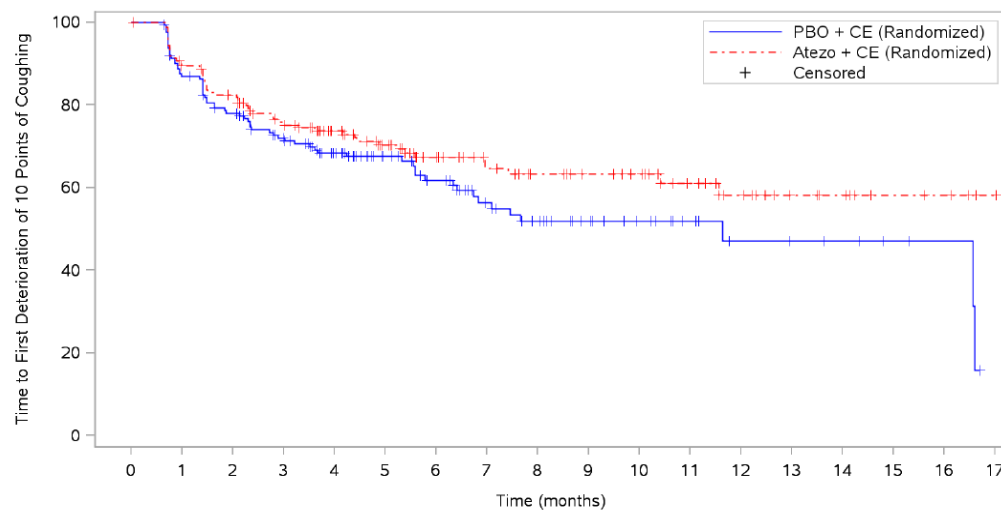
### Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PBO + CE (Randomized)	202	125	101	67	59	44	36	30	24	16	14	9	7	5	5	3	2	-
Atezo + CE (Randomized)	201	125	99	85	68	54	43	36	31	27	24	16	11	5	4	3	3	1

Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

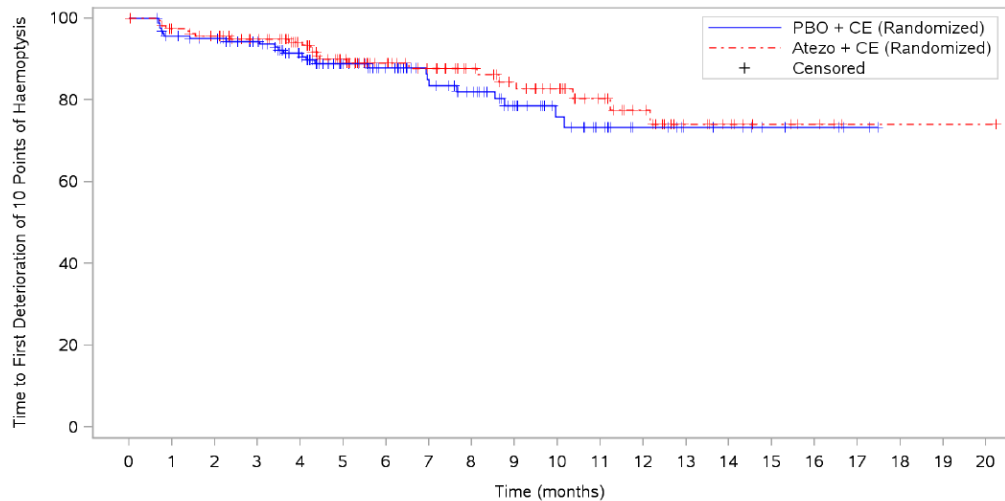
Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PBO + CE (Randomized)	202	138	121	105	84	63	52	38	31	24	19	14	9	7	6	4	3	-
Atezo + CE (Randomized)	201	142	129	109	92	77	60	49	42	37	34	24	18	11	9	5	4	1

Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

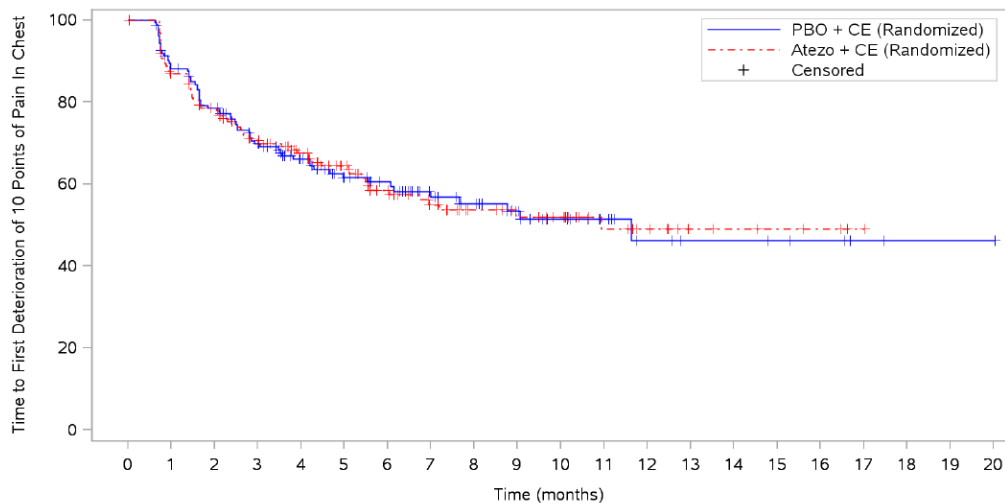
Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PBO + CE (Randomized)		202	151	146	134	112	87	74	59	52	38	29	20	13	9	8	5	4	2	-	-	-
Atezo + CE (Randomized)		201	154	147	136	117	96	77	65	55	48	42	30	23	14	11	6	4	1	1	1	1

Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Bluthusten des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

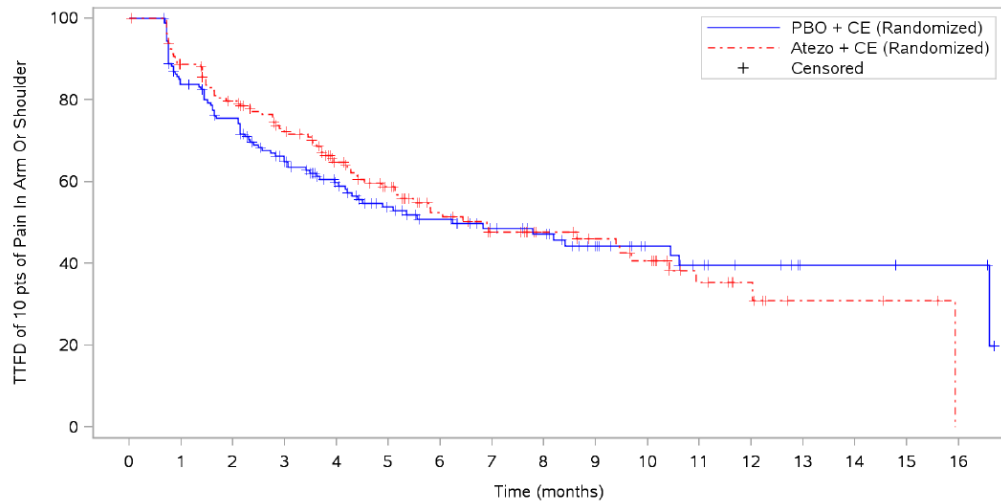
Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PBO + CE (Randomized)		202	139	122	102	82	60	52	40	34	27	20	13	8	6	6	5	4	2	1	1	1
_Atezo + CE (Randomized)		201	137	121	101	87	71	54	43	35	30	27	17	13	8	7	6	4	1	-	-	-

Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

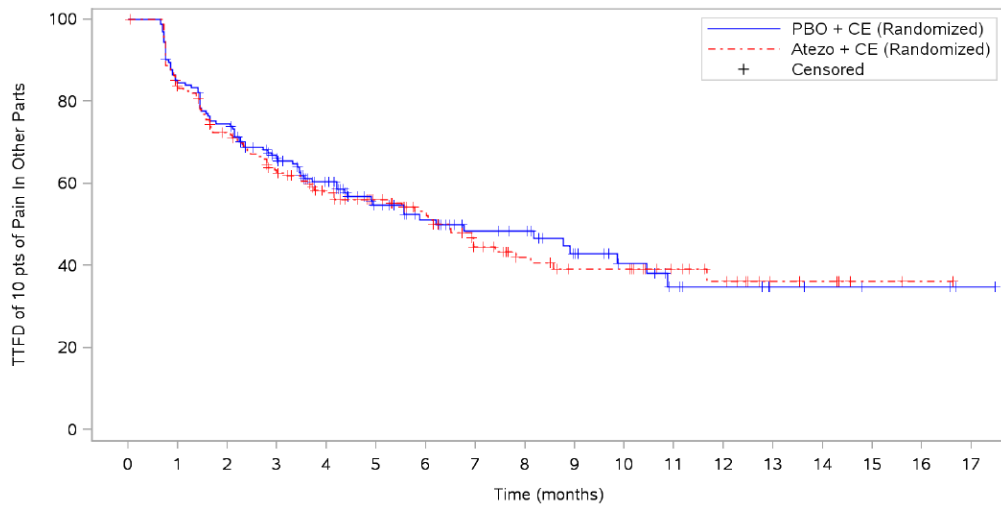
Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PBO + CE (Randomized)		202	133	117	93	75	56	47	39	35	27	19	12	8	4	4	3	3	-
Atezo + CE (Randomized)		201	140	123	102	79	63	45	36	30	26	22	12	8	3	3	2	-	-

Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

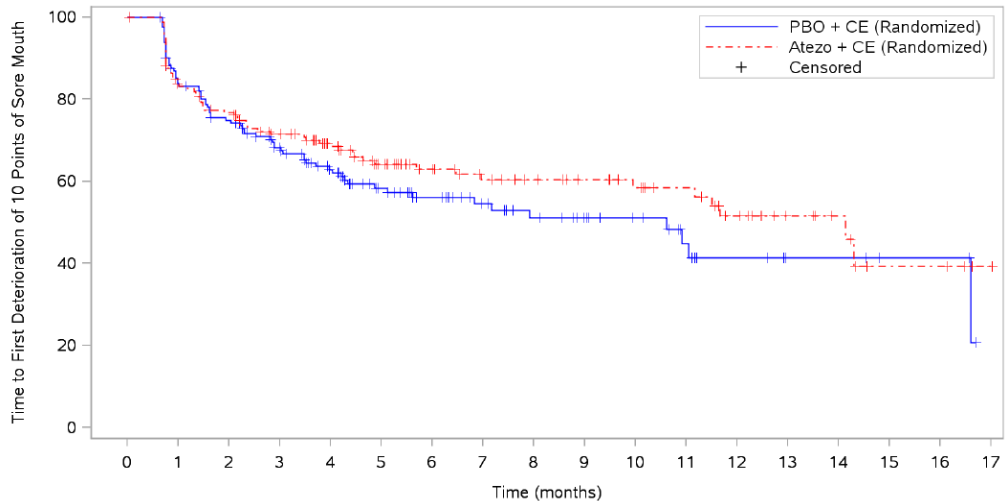


Patients at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PBO + CE (Randomized)		202	136	119	96	74	51	41	32	30	22	16	10	8	5	4	3	3	1
Atezo + CE (Randomized)		201	133	112	93	78	64	51	38	30	24	24	16	12	6	5	2	1	-

Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen (andere) des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

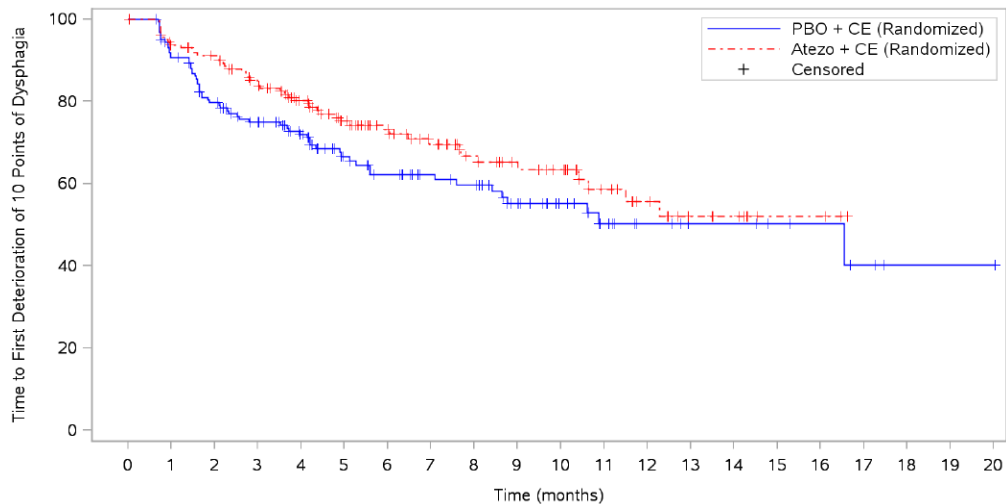




Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PBO + CE (Randomized)	202	133	116	96	75	55	44	35	29	23	19	13	8	5	5	3	3	-
Atezo + CE (Randomized)	201	132	119	103	86	67	52	44	40	35	31	27	20	12	9	4	4	1

Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Mundschmerzen des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

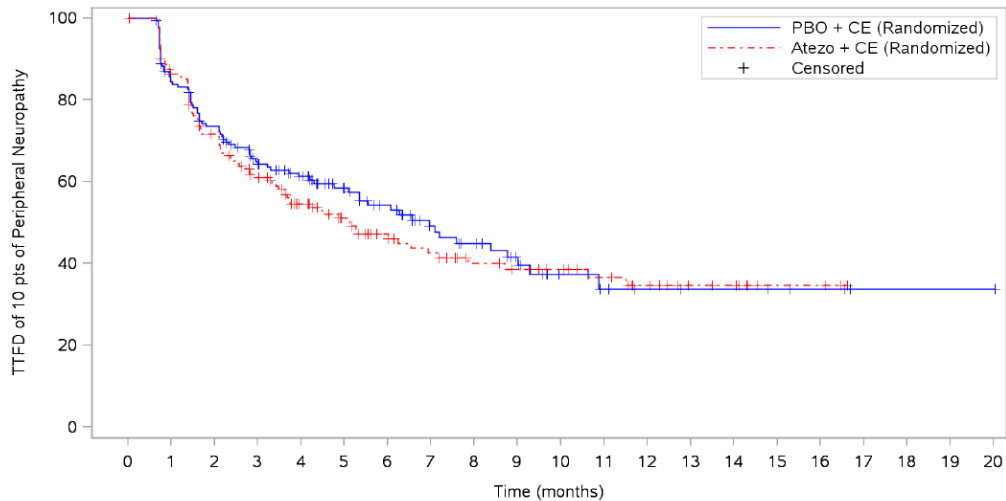
Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PBO + CE (Randomized)	202	143	123	108	90	64	55	48	45	35	26	17	11	8	8	6	5	3	1	1	1
Atezo + CE (Randomized)	201	148	140	123	103	83	66	55	44	37	33	22	16	10	8	3	3	-	-	-	-

Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schluckbeschwerden des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

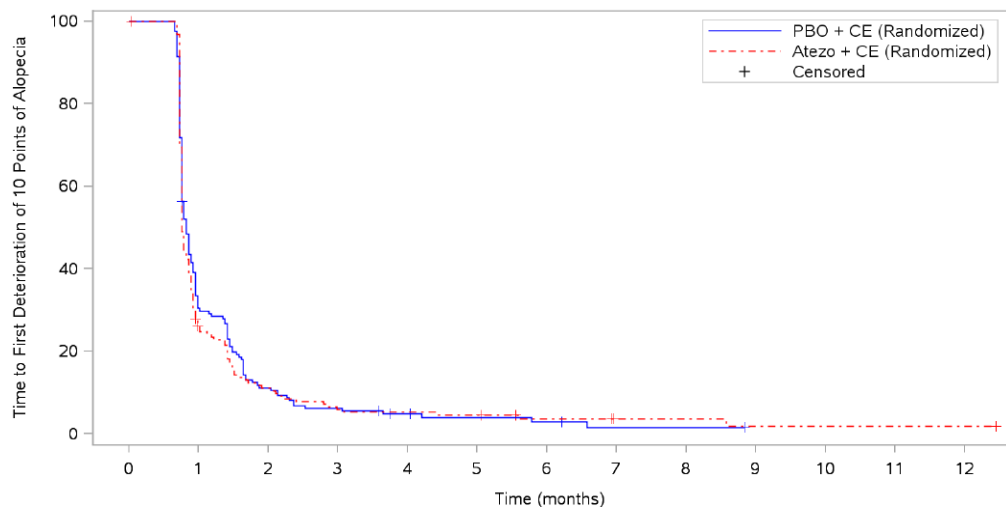
Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PBO + CE (Randomized)	202	133	114	91	77	56	47	34	29	22	13	8	6	5	5	4	3	1	1	1	1
Atezo + CE (Randomized)	201	136	110	89	68	53	42	36	29	26	23	19	14	9	8	3	3	-	-	-	-

Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

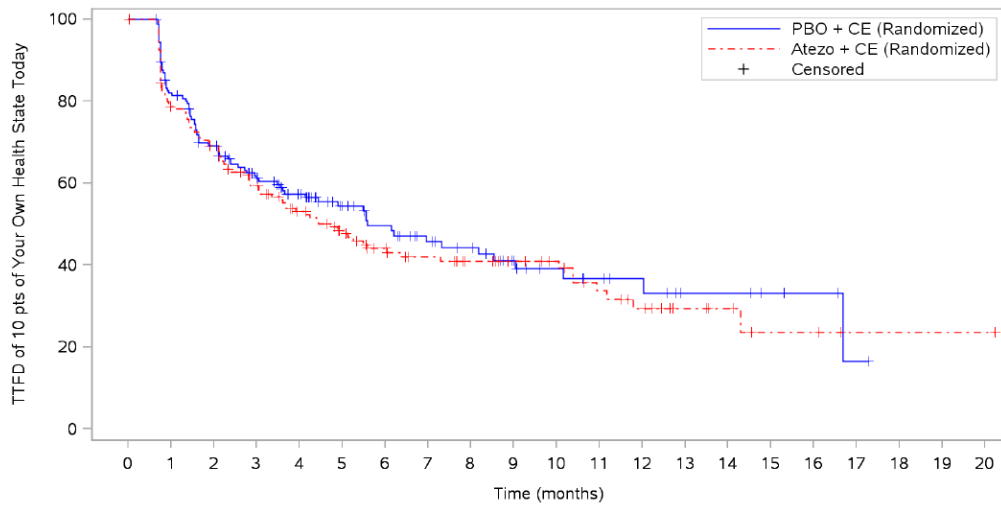


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
PBO + CE (Randomized)	202	49	18	10	6	4	3	1	1	-	-	-	-
Atezo + CE (Randomized)	201	40	17	9	8	7	4	2	2	1	1	1	1

Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Alopecie des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

**Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS**



Patients at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PBO + CE (Randomized)		202	130	107	86	68	48	41	33	29	22	17	12	10	6	6	4	3	1	-	-	-
Atezo + CE (Randomized)		201	124	108	88	72	58	44	38	32	28	25	17	13	8	6	3	3	1	1	1	1

Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

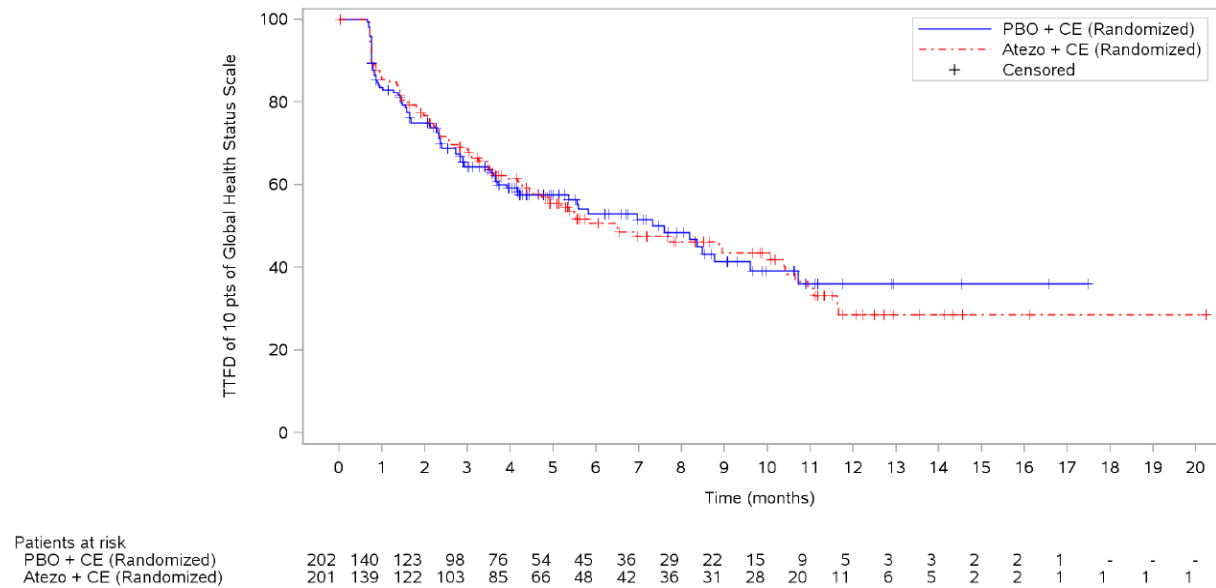


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

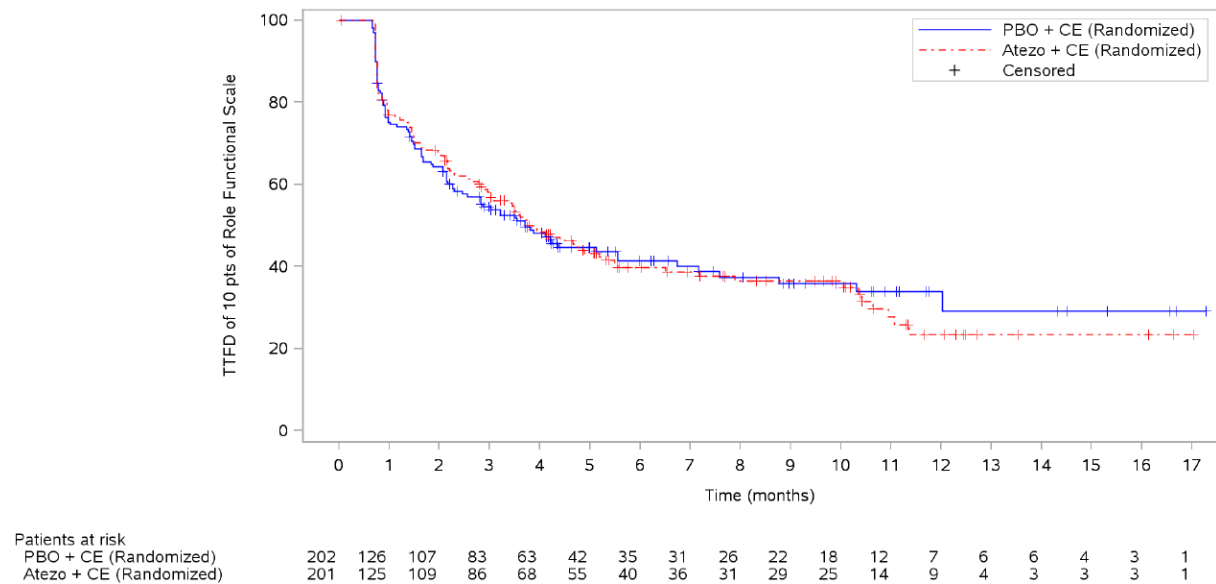
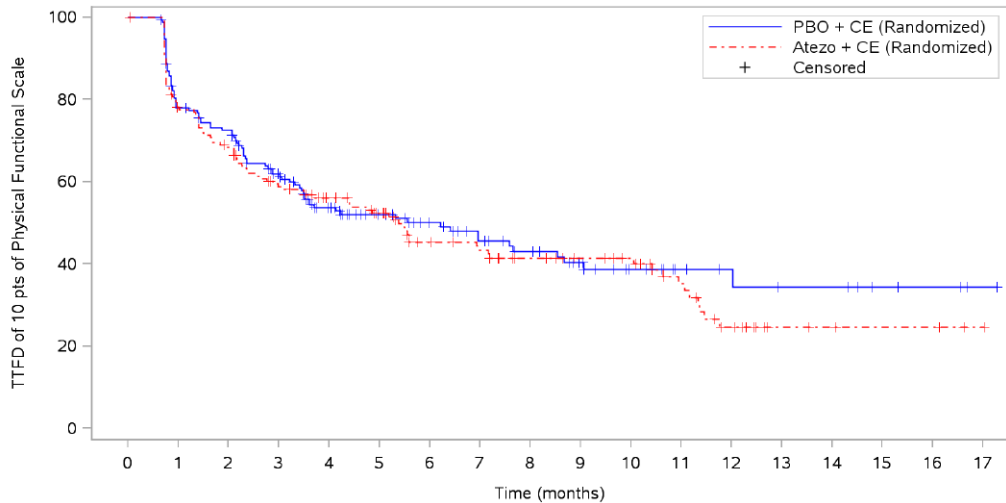


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

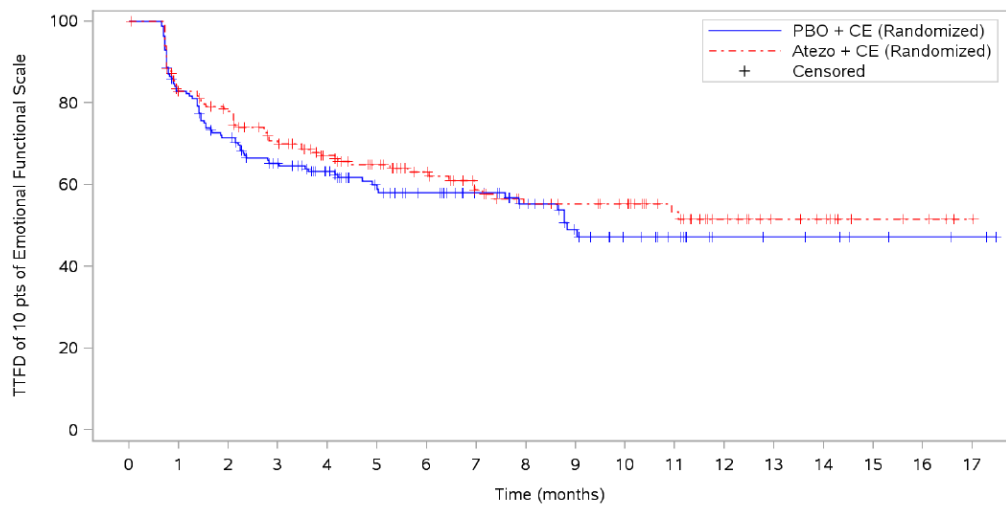
Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PBO + CE (Randomized)	202	130	119	94	71	56	47	39	33	26	19	12	9	7	7	4	3	1
Atezo + CE (Randomized)	201	127	110	89	77	66	48	44	37	33	30	21	12	5	4	3	3	1

Abbildung 64: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Funktionsskala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

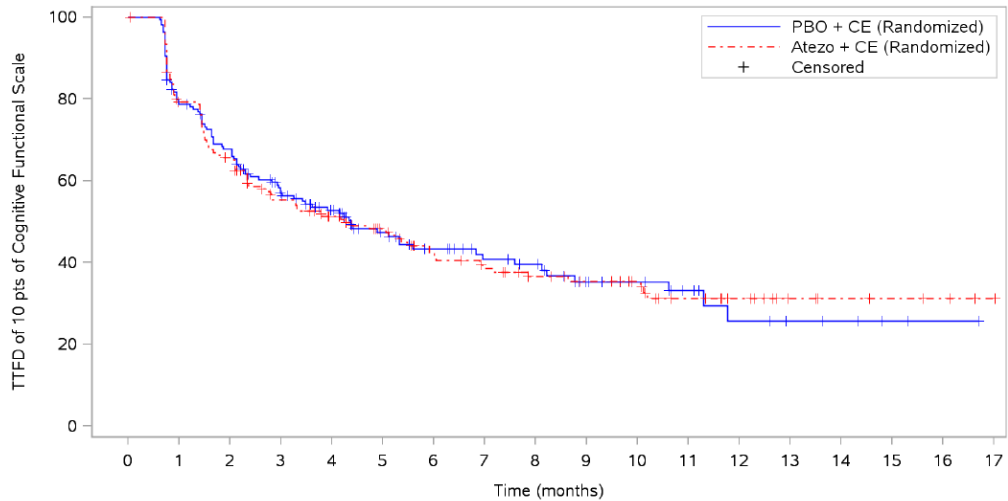
Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PBO + CE (Randomized)	202	139	118	99	85	64	56	47	39	28	21	15	8	7	6	4	3	2
Atezo + CE (Randomized)	201	133	122	104	90	78	64	52	44	42	39	29	20	13	11	6	4	1

Abbildung 65: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

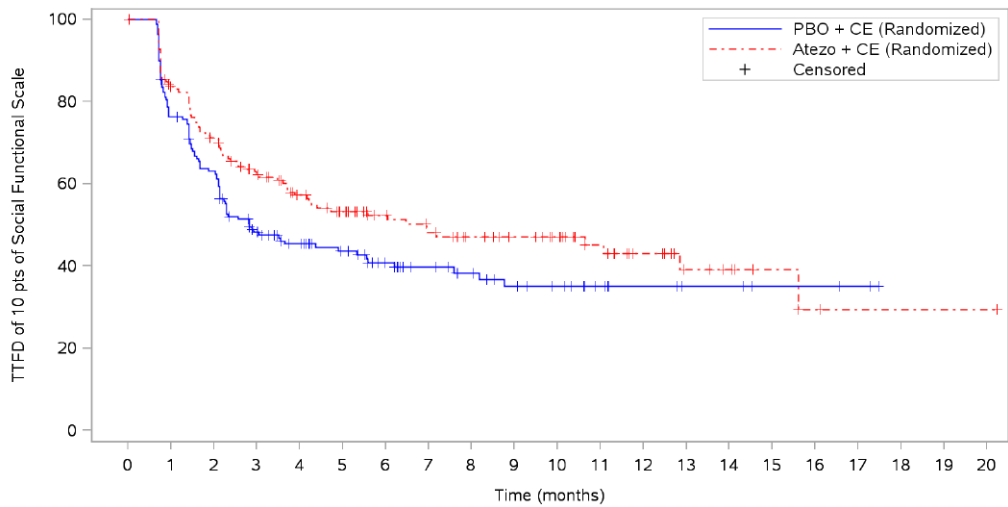
Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PBO + CE (Randomized)	202	131	111	85	68	48	40	33	30	21	17	11	7	5	4	2	1	-
Atezo + CE (Randomized)	201	128	105	82	71	60	46	40	34	30	26	17	13	7	5	4	3	1

Abbildung 66: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PBO + CE (Randomized)	202	128	104	73	60	49	38	31	26	21	18	10	7	5	5	3	3	2	-	-	-
Atezo + CE (Randomized)	201	135	114	92	75	63	52	46	39	35	31	22	15	9	7	4	2	1	1	1	1

Abbildung 67: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, FAS-Population, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Subgruppe Alter mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der RCT IMpower133

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CE		Placebo + CE		Behandlungseffekt	Interaktion
Pop	Endpunkt/Skala	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>IMpower133</b> – confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 (Hauptanalyse)							
FAS	<b>Mortalität</b>						
	<i>Gesamtüberleben – OS</i>						
	<65	57/111 (51,4)	12,1 [9,7; 19,4]	61/106 (57,5)	11,5 [9,5; 13,5]	0,92 [0,64; 1,32], 0,6611	0,0482
≥65	47/90 (52,2)	12,5 [10,6; 16,6]	73/96 (76,0)	9,6 [8,4; 10,7]	0,53 [0,36; 0,77], 0,0006		
a: Unstratifizierte Analyse b: Log-Rank-Test c: Likelihood-Ratio-Test CE: Carboplatin und Etoposid; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten; Pop: Population; OS: Gesamtüberleben							

Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Subgruppe geografische Region mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der RCT IMpower133

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CE		Placebo + CE		Behandlungseffekt	Interaktion
Pop	Endpunkt/Skala	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>IMpower133</b> – confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 (Hauptanalyse)							
FAS	<b>Morbidität</b>						
	<i>EORTC QLQ LC13: Schmerzen (Brust)</i>						
	Europa	37/116 (31,9)	9,0 [5,6; NE]	36/107 (33,6)	8,8 [4,7; NE]	0,94 [0,59; 1,48], 0,7801	0,0393
	Amerika	12/45 (26,7)	NE [5,5; NE]	19/55 (34,5)	5,0 [1,6; NE]	0,59 [0,28; 1,23], 0,1518	
Asien/Pazifik oder Australien	17/40 (42,5)	10,9 [2,6; NE]	10/40 (25,0)	NE [NE; NE]	2,11 [0,96; 4,62], 0,0573		
a: Unstratifizierte Analyse b: Log-Rank-Test c: Likelihood-Ratio-Test CE: Carboplatin und Etoposid; EORTC QLQ LC13: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten; NE: Nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; Pop: Population							

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

Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Subgruppe ethnische Zugehörigkeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der RCT IMpower133

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CE		Placebo + CE		Behandlungseffekt	Interaktion
Pop	Endpunkt/Skala	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>IMpower133</b> – confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 (Hauptanalyse)							
<b>FAS</b>	<b>Morbidität</b>						
	<i>EORTC QLQ LC13: Mundschmerzen</i>						
	Weiß	47/163 (28,8)	14,3 [10,0; NE]	51/159 (32,1)	10,9 [5,6; 16,6]	0,79 [0,53; 1,17], 0,2383	0,0264
	Asiaten	16/33 (48,5)	11,5 [0,9; 14,1]	16/36 (44,4)	6,8 [2,5; NE]	1,29 [0,63; 2,64], 0,4853	
Andere	0/5 (0)	NE [NE; NE]	4/7 (57,1)	4,9 [0,8; 7,2]	<0,01 [0,00; NE], 0,0240		
<p>a: Unstratifizierte Analyse  b: Log-Rank-Test  c: Likelihood-Ratio-Test  CE: Carboplatin und Etoposid; EORTC QLQ LC13: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten; NE: Nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; Pop: Population</p>							



Tabelle 4-86: Ergebnisse für die Subgruppe Raucherstatus mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der RCT IMpower133

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CE		Placebo + CE		Behandlungseffekt	Interaktion
Pop	Endpunkt/Skala	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>IMpower133</b> – confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 (Hauptanalyse)							
<b>FAS</b>	<b>Morbidität</b>						
	<i>EORTC QLQ C30: Kognitive Funktion</i>						
	Niemals	5/9 (55,6)	0,8 [0,7; 3,3]	1/3 (33,3)	NE [3,6; NE]	NE [0,00; NE] 0,0123	0,0459
	Aktuell	38/74 (51,4)	3,8 [2,1; 7,9]	33/75 (44,0)	5,1 [2,9; 8,8]	1,06 [0,66; 1,69] 0,8228	
Früher	56/118 (47,5)	5,3 [3,3; 7,0]	62/124 (50,0)	4,1 [2,3; 7,6]	0,90 [0,62; 1,29] 0,5588		
<p>a: Unstratifizierte Analyse  b: Log-Rank-Test  c: Likelihood-Ratio-Test  CE: Carboplatin und Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten; NE: Nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; Pop: Population</p>							

**Verträglichkeit – zusätzliche Analysen****Ergänzende Darstellung: Patienten mit spezifischen unerwünschten Ereignissen*****Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 3 – 4 nach Preferred Terms (PT)***

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 3 – 4 nach PT mit einem Unterschied  $\geq 2\%$  zwischen den Behandlungsarmen aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **gesamte Studiendauer**

Studie – Cut-off			Atezolizumab + CE		Placebo + CE		Behandlungseffekt HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
Pop	SOC	PT	N	n (%)	N	n (%)	
<b>IMpower133</b> – konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 (Hauptanalyse)							
SAF	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	198	5 (2,5)	196	1 (0,5)	4,60 [0,53; 39,47] 0,1268
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	198	31 (15,7)	196	26 (13,3)	1,21 [0,72; 2,04] 0,4680
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie	198	7 (3,5)	196	12 (6,1)	0,58 [0,23; 1,47] 0,2463
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	198	45 (22,7)	196	49 (25,0)	0,93 [0,62; 1,39] 0,7217
	Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Hyponatriämie	198	9 (4,5)	196	13 (6,6)	0,63 [0,27; 1,49] 0,2906
a: Unstratifizierte Analyse							
b: Log-Rank-Test							
CE: Carboplatin + Etoposid; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; Pop: Population; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety analysis set; SOC: System Organ Class							

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 3 – 4 nach PT mit einem Unterschied  $\geq 2\%$  zwischen den Behandlungsarmen aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Induktionsphase**

Studie – Cut-off			Atezolizumab + CE		Placebo + CE		Behandlungseffekt HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
Pop	SOC	PT	N	n (%)	N	n (%)	
<b>IMpower133</b> – confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018							
SAF	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie	198	7 (3,5)	196	12 (6,1)	0,58 [0,23; 1,46] 0,2402
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	198	44 (22,2)	196	49 (25,0)	0,92 [0,61; 1,39] 0,7014
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	198	1 (0,5)	196	5 (2,6)	0,20 [0,02; 1,71] 0,1023
a: Unstratifizierte Analyse							
b: Log-Rank-Test							
CE: Carboplatin + Etoposid; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; Pop: Population; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety analysis set; SOC: System Organ Class							

**Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach Preferred Terms (PT)**

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Patienten mit SUE, die bei  $\geq 2\%$  der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **gesamte Studiendauer**

Studie – Cut-off			Atezolizumab + CE		Placebo + CE		Behandlungseffekt
Pop	SOC	PT	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> – confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 (Hauptanalyse)							
SAF	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie	198	5 (2,5)	196	9 (4,6)	0,55 [0,18; 1,64] 0,2763
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	198	7 (3,5)	196	8 (4,1)	0,88 [0,32; 2,42] 0,8021
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Panzytopenie	198	0 (0)	196	4 (2,0)	<0,01 [0; NE] 0,0449
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	198	5 (2,5)	196	4 (2,0)	1,27 [0,34; 4,72] 0,7237
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie	198	9 (4,5)	196	7 (3,6)	1,18 [0,43; 3,20] 0,7455
	Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Hyponatriämie	198	1 (0,5)	196	4 (2,0)	0,25 [0,03; 2,20] 0,1737
a: Unstratifizierte Analyse							
b: Log-Rank-Test							
CE: Carboplatin + Etoposid; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; NE: Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; Pop: Population; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety analysis set; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis							

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

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Patienten mit SUE, die bei  $\geq 2\%$  der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Induktionsphase**

Studie – Cut-off			Atezolizumab + CE		Placebo + CE		Behandlungseffekt
Pop	SOC	PT	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> – konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018							
SAF	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie	198	5 (2,5)	196	9 (4,6)	0,54 [0,18; 1,60] 0,2576
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	198	6 (3,0)	196	8 (4,1)	0,73 [0,25; 2,12] 0,5656
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Panzytopenie	198	0 (0)	196	4 (2,0)	<0,01 [0; NE] 0,0644
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	198	5 (2,5)	196	4 (2,0)	1,26 [0,34; 4,69] 0,7323
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie	198	8 (4,0)	196	3 (1,5)	2,72 [0,72; 10,24] 0,1240
a: Unstratifizierte Analyse							
b: Log-Rank-Test							
CE: Carboplatin + Etoposid; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; NE: Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; Pop: Population; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety analysis set; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis							

***Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses nach Preferred Terms (PT)***

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Patienten mit UE, die in mindestens einem Behandlungsarm zum Behandlungsabbruch führten, aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **gesamte Studiendauer**

Studie – Cut-off			Atezolizumab + CE		Placebo + CE		Behandlungs- effekt
Pop	SOC	PT	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> – confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 (Hauptanalyse)							
SAF	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	198	1 (0,5)	196	1 (0,5)	0,71 [0,04; 11,93], 0,8139
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3056
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pneumonitis	198	0 (0)	196	1 (0,5)	<0,01 [0; NE], 0,2715
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Erythem	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3147
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Tubulo-interstitielle Nephritis	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,4268
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3146
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3134
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3146
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz	198	0 (0)	196	1 (0,5)	<0,01 [0; NE], 0,3213
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Analblutung	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,4733
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	198	0 (0)	196	1 (0,5)	<0,01 [0; NE], 0,3213
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3120
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastritis	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3085

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

Studie – Cut-off			Atezolizumab + CE		Placebo + CE		Behandlungs- effekt
Pop	SOC	PT	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Ileus	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3120
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	198	0 (0)	196	1 (0,5)	<0,01 [0; NE], 0,3213
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Pankreatitis	198	0 (0)	196	1 (0,5)	<0,01 [0; NE], 0,3192
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Aufgeblähter Bauch	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,4733
	Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3198
	Erkrankungen des Nervensystems	Trigeminusneuralgie	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3039
	Gefäßerkrankungen	Hypotonie	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3961
	Gefäßerkrankungen	Vena-cava-superior-Syndrom	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3042
	Herzerkrankungen	Perikarderguss	198	0 (0)	196	1 (0,5)	<0,01 [0; NE], 0,3226
	Herzerkrankungen	Vorhofflimmern	198	0 (0)	196	1 (0,5)	<0,01 [0; NE], 0,3214
	Infektionen und Parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3134
	Infektionen und Parasitäre Erkrankungen	Infektionen der unteren Atemwege	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3146
	Infektionen und Parasitäre Erkrankungen	Pneumonie	198	1 (0,5)	196	1 (0,5)	1,03 [0,06; 16,40], 0,9857
	Leber- und Gallenerkrankungen	Ikterus	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,4795
	Untersuchungen	Transaminasen erhöht	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3161
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	198	5 (2,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,0247

a: Unstratifizierte Analyse  
b: Log-Rank-Test  
CE: Carboplatin + Etoposid; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; NE: Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; Pop: Population; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety analysis set; SOC: System Organ Class

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

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Patienten mit UE, die in mindestens einem Behandlungsarm zum Behandlungsabbruch führten, aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Induktionsphase**

Studie – Cut-off			Atezolizumab + CE		Placebo + CE		Behandlungseffekt
Pop	SOC	PT	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> – confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018							
SAF	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	198	0 (0)	196	1 (0,5)	<0,01 [0; NE], 0,5637
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Erythem	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3133
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3132
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3106
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3132
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz	198	0 (0)	196	1 (0,5)	<0,01 [0; NE], 0,3241
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	198	0 (0)	196	1 (0,5)	<0,01 [0; NE], 0,3241
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Ileus	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3133
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	198	0 (0)	196	1 (0,5)	<0,01 [0; NE], 0,3241
	Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3198
	Herzerkrankungen	Perikarderguss	198	0 (0)	196	1 (0,5)	<0,01 [0; NE], 0,3240
	Infektionen und Parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3134
	Infektionen und Parasitäre Erkrankungen	Infektionen der unteren Atemwege	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3119
	Infektionen und Parasitäre Erkrankungen	Pneumonie	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3106
	Untersuchungen	Transaminasen erhöht	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3161



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

Studie – Cut-off			Atezolizumab + CE		Placebo + CE		Behandlungseffekt
Pop	SOC	PT	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	198	5 (2,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,0275
a: Unstratifizierte Analyse b: Log-Rank-Test CE: Carboplatin + Etoposid; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; NE: Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; Pop: Population; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety analysis set; SOC: System Organ Class							

**Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (AESI)**Tabelle 4-93: Ergebnisse für Patienten mit AESI aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **gesamte Studiendauer**

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid		Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> – confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 (Hauptanalyse)						
SAF	Patienten mit AESI	198	79 (39,9)	196	48 (24,5)	1,76 [1,23; 2,52] 0,0018
	Patienten mit AESI Grad 3 – 4	198	16 (8,1)	196	5 (2,6)	3,09 [1,13; 8,46] 0,0208
	Patienten mit AESI Grad 5	198	0 (0,0)	196	0 (0,0)	NE [NE; NE], NE
	Patienten mit sAESI	198	13 (6,6)	196	7 (3,6)	1,78 [0,71; 4,46] 0,2155
	Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund AESI	198	8 (4,0)	196	2 (1,0)	3,87 [0,82; 18,29] 0,0655
a: Unstratifizierte Analyse b: Log-Rank-Test AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; NE: Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety analysis set; sAESI: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse						

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Patienten mit AESI aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Induktionsphase**

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid		Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> – confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018						
SAF	Patienten mit AESI	198	55 (27,8)	196	34 (17,3)	1,70 [1,11; 2,61] 0,0140
	Patienten mit AESI Grad 3 – 4	198	11 (5,6)	196	2 (1,0)	5,62 [1,25; 25,38] 0,0113
	Patienten mit AESI Grad 5	198	0 (0,0)	196	0 (0,0)	NE [NE; NE], NE
	Patienten mit sAESI	198	7 (3,5)	196	4 (2,0)	1,76 [0,51; 6,02] 0,3611
	Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund AESI	198	7 (3,5)	196	0 (0)	NE [0; NE] 0,0085
a: Unstratifizierte Analyse						
b: Log-Rank-Test						
AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; NE: Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety analysis set; sAESI: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse						

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Patienten AESI aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach MCC, **gesamte Studiendauer**

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid		Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> – konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 (Hauptanalyse)						
SAF	Autoimmunhämolytische Anämie	198	0 (0)	196	0 (0)	NE
	Immunvermittelte Enzephalitis	198	0 (0)	196	0 (0)	NE
	Immunvermitteltes Guillain-Barré-Syndrom	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3133
	Immunvermittelte Hepatitis	198	14 (7,1)	196	9 (4,6)	1,55 [0,67; 3,59], 0,3005
	Immunvermittelte Hyperthyreose	198	11 (5,6)	196	5 (2,6)	2,26 [0,79; 6,51], 0,1194
	Immunvermittelte Hypophysitis	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,4795
	Immunvermittelte endoreose	198	25 (12,6)	196	1 (0,5)	25,73 [3,48; 189,96] <0,0001
	Immunvermittelte Kolitis	198	3 (1,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,0832
	Immunvermittelte Meningitis	198	0 (0)	196	0 (0)	NE
	Immunvermittelte Meningoenzephalitis	198	0 (0)	196	0 (0)	NE
	Immunvermittelte Myasthenia gravis	198	0 (0)	196	0 (0)	NE
	Immunvermittelte Myokarditis	198	0 (0)	196	0 (0)	NE
	Immunvermittelte Myositis	198	0 (0)	196	0 (0)	NE
	Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz	198	0 (0)	196	2 (1,0)	<0,01 [0; NE], 0,1584
	Immunvermittelte Nephritis	198	1 (0,5)	196	1 (0,5)	0,77 [0,05; 12,62], 0,8542
	Immunvermittelte Pankreatitis	198	1 (0,5)	196	2 (1,0)	0,41 [0,04; 4,58], 0,4523
	Immunvermittelte Pneumonitis	198	4 (2,0)	196	5 (2,6)	0,73 [0,19; 2,72], 0,6330
	Immunvermittelte schwere kutane Reaktion	198	2 (1,0)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,1533
	Immunvermittelte toxische Augenentzündung	198	0 (0)	196	0 (0)	NE

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid		Behandlungseffekt HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	
Pop	Endpunkt/Skala					
	Immunvermittelte Vaskulitis	198	0 (0)	196	1 (0,5)	<0,01 [0; NE], 0,3149
	Immunvermittelter Hautausschlag	198	37 (18,7)	196	20 (10,2)	1,86 [1,08; 3,21], 0,0229
	Immunvermittelter Typ-1-Diabetes mellitus	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3173
	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	198	11 (5,6)	196	10 (5,1)	1,10 [0,46; 2,59], 0,8350
	Rhabdomyolyse	198	2 (1,0)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,1771
	Systemische Immunaktivierung	198	0 (0)	196	0 (0)	NE

a: Unstratifizierte Analyse  
b: Log-Rank-Test  
AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;  
MCC: Medical concept category; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis;  
NE: Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety analysis set

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Patienten mit AESI aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach MCC, **Induktionsphase**

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid		Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMpower133</b> – confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018						
SAF	Autoimmunhämolytische Anämie	198	0 (0)	196	0 (0)	NE [NE; NE], NE
	Immunvermittelte Enzephalitis	198	0 (0)	196	0 (0)	NE [NE; NE], NE
	Immunvermittelte Hepatitis	198	8 (4,0)	196	6 (3,1)	1,34 [0,47; 3,87], 0,5856
	Immunvermittelte Hyperthyreose	198	9 (4,5)	196	1 (0,5)	9,27 [1,17; 73,14], 0,0100
	Immunvermittelte Hypophysitis	198	0 (0)	196	0 (0)	NE [NE; NE], NE
	Immunvermittelte Hypothyreose	198	8 (4,0)	196	(0)	NE [0; NE], 0,0045
	Immunvermittelte Kolitis	198	3 (1,5)	196	(0)	NE [0; NE], 0,0816
	Immunvermittelte Meningitis	198	0 (0)	196	0 (0)	NE [NE; NE], NE
	Immunvermittelte Meningoenzephalitis	198	0 (0)	196	0 (0)	NE [NE; NE], NE
	Immunvermittelte Myasthenia gravis	198	0 (0)	196	0 (0)	NE [NE; NE], NE
	Immunvermittelte Myokarditis	198	0 (0)	196	0 (0)	NE [NE; NE], NE
	Immunvermittelte Myositis	198	0 (0)	196	0 (0)	NE [NE; NE], NE
	Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz	198	0 (0)	196	0 (0)	NE [NE; NE], NE
	Immunvermittelte Nephritis	198	0 (0)	196	0 (0)	NE [NE; NE], NE
	Immunvermittelte Pankreatitis	198	1 (0,5)	196	1 (0,5)	1,01 [0,06; 16,18], 0,9935
	Immunvermittelte Pneumonitis	198	3 (1,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,0846
	Immunvermittelte schwere kutane Reaktion	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3120
	Immunvermittelte toxische Augenentzündung	198	0 (0)	196	0 (0)	NE [NE; NE], NE

Studie – Cut-off		Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid		Behandlungseffekt HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	
Pop	Endpunkt/Skala					
	Immunvermittelte Vaskulitis	198	0 (0)	196	1 (0,5)	<0,01 [0; NE], 0,3149
	Immunvermittelter Hautausschlag	198	21 (10,6)	196	17 (8,7)	1,27 [0,67; 2,42], 0,4570
	Immunvermittelter Typ-1-Diabetes mellitus	198	1 (0,5)	196	0 (0)	NE [0; NE], 0,3131
	Immunvermittelltes Guillain-Barré Syndrom	198	0 (0)	196	0 (0)	NE [NE; NE], NE
	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	198	11 (5,6)	196	10 (5,1)	1,09 [0,46; 2,57], 0,8455
	Rhabdomyolyse	198	0 (0)	196	0 (0)	NE [NE; NE], NE
	Systemische Immunaktivierung	198	0 (0)	196	0 (0)	NE [NE; NE], NE
a: Unstratifizierte Analyse						
b: Log-Rank-Test						
AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCC: Medical concept category; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; NE: Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety analysis set						

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

**Subgruppenanalysen**

Tabelle 4-97: Übersicht der Interaktionstests für die Wirksamkeitsendpunkte aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – Cut-off		p-Wert aus Interaktionstest							
Pop	Endpunkt/Skala	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Krankheitsschwere (ECOG-PS)	Ethnische Zugehörigkeit	Raucherstatus	Hirnmastasen	
<b>IMpower133</b> - konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 (Hauptanalyse)									
FAS	<b>Mortalität</b>								
	Gesamtüberleben	<b>0,0482</b>	0,6734	0,3534	0,5760	0,2828	0,6672	0,3163	
	<b>Morbidität</b>								
	PFS (Prüfarzt-basiert)	0,9583	0,1011	0,7195	0,4548	0,7613	0,4311	0,6318	
	ORR (Prüfarzt-basiert)	0,8277	0,5192	0,4660	0,5050	0,5091	NE	0,9214	
	DOR (Prüfarzt-basiert)	0,7130	<b>0,0071</b>	0,8439	0,7608	0,2268	0,6641	0,4171	
	<b>Symptomatik</b>								
	<i>Symptome – EORTC QLQ-C30</i>								
	Fatigue	0,0978	0,6539	0,8077	0,2472	0,3796	0,7780	0,1379	
	Übelkeit und Erbrechen	0,9824	0,9476	0,7865	0,3805	0,9459	0,0789	0,7790	
	Schmerz	0,7768	0,5407	0,0621	0,6612	0,1828	0,8960	0,8509	
	Dyspnoe	0,2098	0,2132	0,8091	0,9112	0,2896	0,3673	0,9567	
	Schlaflosigkeit	0,9949	0,1782	0,3054	0,5153	0,9378	0,0701	0,0995	
Appetitlosigkeit	0,2972	0,6439	0,7013	0,5627	0,6940	0,7134	0,1404		
Verstopfung	0,6612	0,6456	0,8396	0,9140	0,5427	0,7185	0,9183		

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

Studie – Cut-off		p-Wert aus Interaktionstest						
Pop	Endpunkt/Skala	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Krankheitsschwere (ECOG-PS)	Ethnische Zugehörigkeit	Raucherstatus	Hirnmastasen
	Diarrhoe	0,3777	0,4624	0,4455	0,2787	0,6732	0,5346	0,3419
<i>Symptome – EORTC QLQ-LC13</i>								
	Dyspnoe	0,9335	0,3045	0,9065	0,7239	0,1248	0,1670	0,8769
	Husten	0,2672	0,6600	0,9474	0,2160	0,6793	0,3981	0,4741
	Bluthusten	0,3285	0,3620	0,8933	0,6544	0,3899	0,2774	0,7240
	Schmerzen (Brust)	0,2993	<b>0,0379</b>	<b>0,0393</b>	0,5078	0,0818	0,1854	0,4804
	Schmerzen (Arm/Schulter)	0,2820	0,3700	0,4638	0,5189	0,3303	0,1868	0,8617
	Schmerzen (andere)	0,7417	0,4463	0,8374	0,1584	0,4465	0,0688	0,2682
	Mundschmerzen	0,9482	0,7621	0,1149	0,4697	<b>0,0264<sup>a</sup></b>	0,2731	0,5902
	Schluckbeschwerden	0,7021	0,7358	0,0851	0,3804	0,0549	0,7737	0,2659
	Periphere Neuropathie	0,3603	0,7646	0,8500	0,4843	0,4962	0,8519	0,5832
	Alopezie	0,5962	0,1937	0,8555	0,2995	0,7262	0,4728	0,1837
<i>Subjektiver Gesundheitszustand</i>								
	EQ-5D VAS	0,5982	0,7880	0,9588	0,6788	0,8130	0,0900	0,5830
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>								
<i>Skalen – EORTC QLQ-C30</i>								
	Globaler Gesundheitsstatus	0,8364	0,9578	0,5900	0,4593	0,8775	0,1051	0,0762
	Körperliche Funktion	0,2963	0,7054	0,4408	0,6352	0,6318	0,6073	0,3706
	Rollenfunktion	0,3743	0,9600	0,9433	0,0757	0,2992	0,1279	0,5619



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

Studie – Cut-off		p-Wert aus Interaktionstest						
Pop	Endpunkt/Skala	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Krankheitsschwere (ECOG-PS)	Ethnische Zugehörigkeit	Raucherstatus	Hirnmastasen
	Emotionale Funktion	0,2196	<b>0,0412</b>	0,2208	0,7228	0,0603	0,6852	0,4160
	Kognitive Funktion	0,6014	0,3230	0,7271	0,9190	0,7318	<b>0,0459<sup>a</sup></b>	0,2369
	Soziale Funktion	0,6508	0,3484	0,7491	0,3137	0,3426	0,7793	0,3060

**Fett markiert** sind die Ergebnisse mit signifikanter Interaktion (p-Wert der Interaktion <0,05)

<sup>a</sup> Diese Subgruppe war nicht interpretierbar und wurde nicht in den Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.2 berücksichtigt. Subgruppen waren nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder in mindestens einer der Subgruppenkategorien weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige KI nicht ermittelbar waren. Diese Analysen hätten einzig eine Beschreibung der Häufigkeiten der Ereignisse in den Subgruppenkategorien eines Behandlungsarms als Information.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; 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 Cancer Module 13; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; FAS: Full Analysis Set; NE: Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; ORR: Objektive Ansprechrates; PFS: Progressionsfreies Überleben; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Tabelle 4-98: Übersicht der Interaktionstests für die Verträglichkeitsendpunkte aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, gesamte Studiendauer

Studie – Cut-off		p-Wert aus Interaktionstest			
		Alter	Geschlecht	Geografische Region	Krankheitsschwere (ECOG-PS)
Pop	Endpunkt/Skala				
<b>IMpower133</b> - konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 (Hauptanalyse)					
SAF	Patienten mit UE	0,6715	0,8628	0,7974	0,8244
	Patienten mit UE Grad 3 - 4	0,1248	0,4069	0,2288	0,8404
	Patienten mit UE Grad 3	0,0817	0,9503	0,1043	0,8934
	Patienten mit UE Grad 4	0,2058	0,2042	0,1686	0,7136
	Patienten mit UE Grad 5	0,1020	0,4397	0,0531	0,5082
	Patienten mit SUE	0,1004	0,5021	0,5085	0,4604
	Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	0,2760	0,6414	0,2484	0,3507
<p><b>Fett markiert</b> sind die Ergebnisse mit signifikanter Interaktion (p-Wert der Interaktion &lt;0,05)</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; Pop: Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety analysis set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

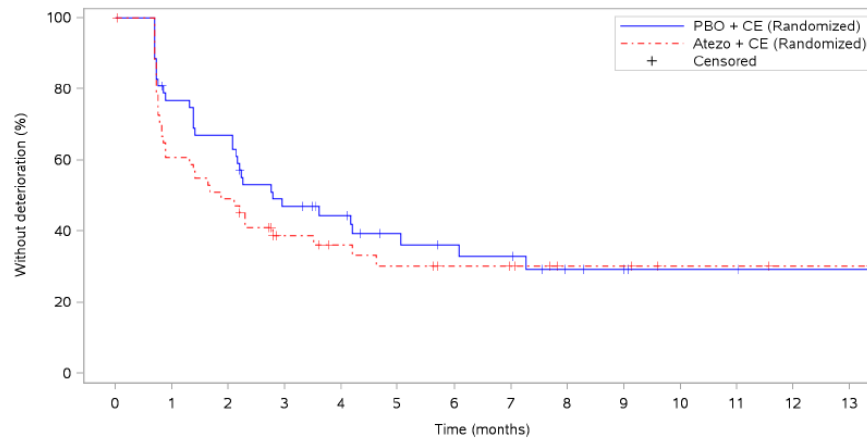
**China-Erweiterungskohorte****Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30**

Tabelle 4-99: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018

Zeitpunkt	Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid	
	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*
Baseline	56	51 (91,1)	53	52 (98,1)
Woche 3	56	52 (92,9)	53	53 (100)
Woche 6	52	47 (90,4)	51	48 (94,1)
Woche 9	48	48 (100)	50	47 (94,0)
Woche 12	42	38 (90,5)	45	42 (93,3)
Woche 15	38	34 (89,5)	43	39 (90,7)
Woche 18	27	22 (81,5)	27	24 (88,9)
Woche 21	23	20 (87,0)	22	19 (86,4)
Woche 24	16	14 (87,5)	10	8 (80,0)
Woche 27	16	14 (87,5)	9	8 (88,9)
Woche 30	14	12 (85,7)	4	4 (100)
Woche 33	14	11 (78,6)	3	3 (100)
Woche 36	8	5 (62,5)	3	3 (100)
Woche 39	8	6 (75,0)	3	1 (33,3)
Woche 42	5	4 (80,0)	3	2 (66,7)
Woche 45	3	2 (66,7)	3	2 (66,7)
Woche 48	3	2 (66,7)	1	0 (0)
Woche 51	2	2 (100)	1	0 (0)
Woche 54	2	2 (100)	1	0 (0)
Woche 57	1	1 (100)	1	0 (0)
Woche 60	1	1 (100)	1	0 (0)
Woche 63	0	ND	1	0 (0)

\* Geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Symptomskalen/ -items des EORTC QLQ-C30 hinweg (mit Ausnahme des Items finanzielle Schwierigkeiten)

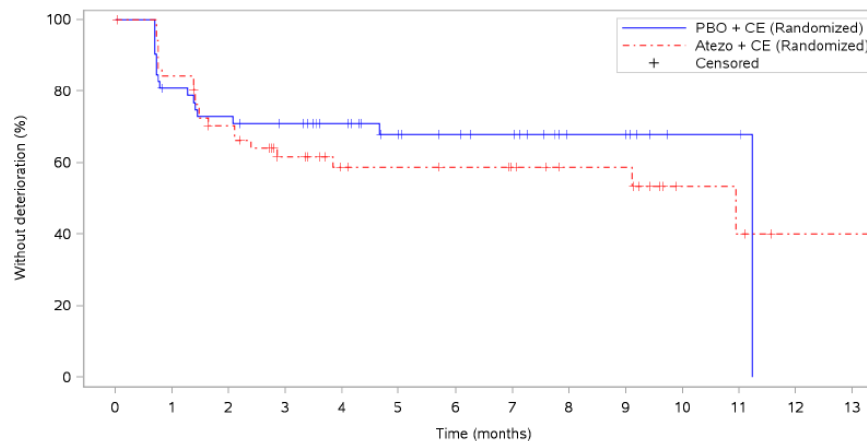
EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; n: Minimale Rücklaufquote für jegliches Symptom zum Erhebungszeitpunkt; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; ND: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



Patients at risk															
PBO + CE (Randomized)	53	39	34	23	18	13	11	10	6	5	3	3	1	1	
Atezo + CE (Randomized)	57	31	25	15	12	10	8	7	4	4	2	2	1	1	
Patients censored															
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	3	7	10	11	11	14	15	17	17	19	19	
Atezo + CE (Randomized)	0	6	6	11	13	13	15	16	19	19	21	21	22	22	

Clinical cut-off: 25OCT2018

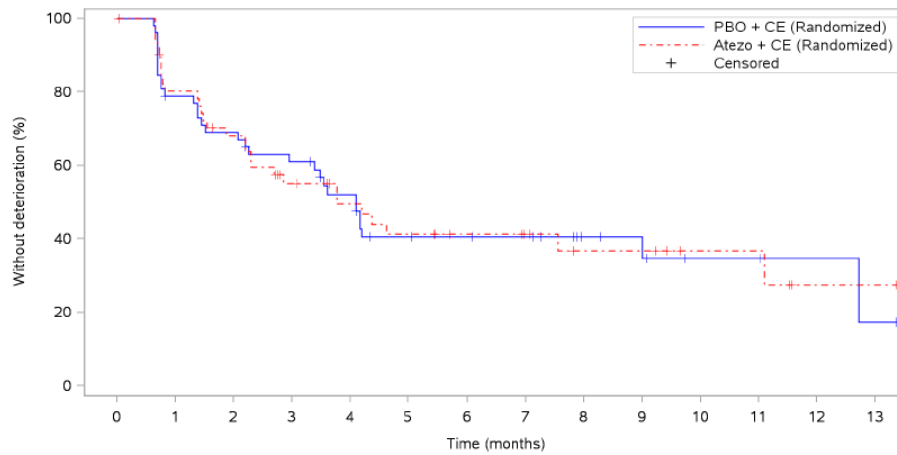
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018  
 Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk														
PBO + CE (Randomized)	53	41	37	34	28	21	19	16	8	8	3	3	1	1
Atezo + CE (Randomized)	57	43	34	25	18	17	16	14	11	11	4	3	1	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	4	10	16	18	21	29	29	34	34	34	34
Atezo + CE (Randomized)	0	6	8	13	19	20	21	23	26	26	32	32	34	34

Clinical cut-off: 25OCT2018

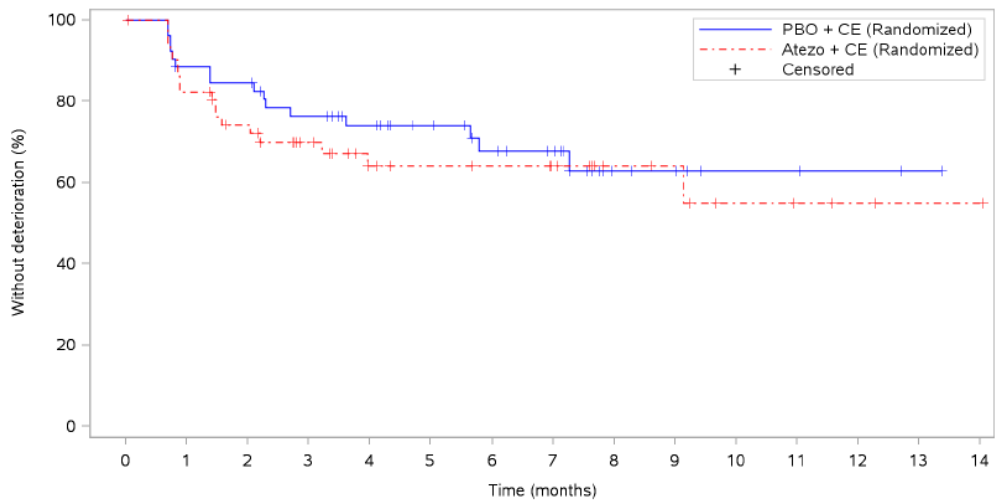
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018  
 Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk														
PBO + CE (Randomized)	53	40	35	30	23	16	15	13	8	7	4	4	2	1
Atezo + CE (Randomized)	57	40	32	23	18	15	12	10	7	7	4	4	1	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	3	6	8	9	11	16	17	19	19	21	21
Atezo + CE (Randomized)	0	7	9	12	15	15	18	20	22	22	25	25	27	27

Clinical cut-off: 29OCT2018

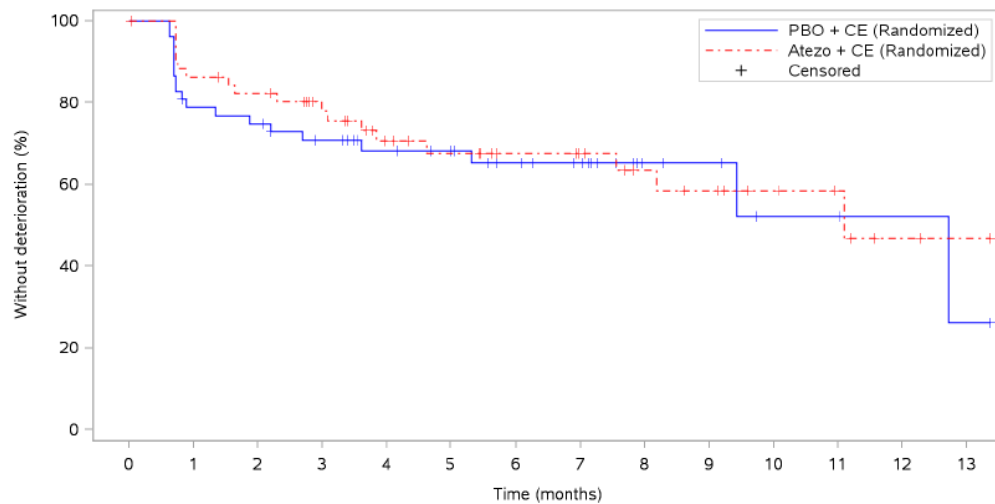
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018  
 Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk														
PBO + CE (Randomized)	53	45	43	37	32	26	21	17	7	6	3	3	2	1
Atezo + CE (Randomized)	57	42	35	27	19	17	15	13	8	7	4	3	2	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	4	8	14	17	21	30	31	34	34	35	36
Atezo + CE (Randomized)	0	6	9	15	21	23	25	27	32	33	35	36	37	38

Clinical cut-off: 29OCT2018

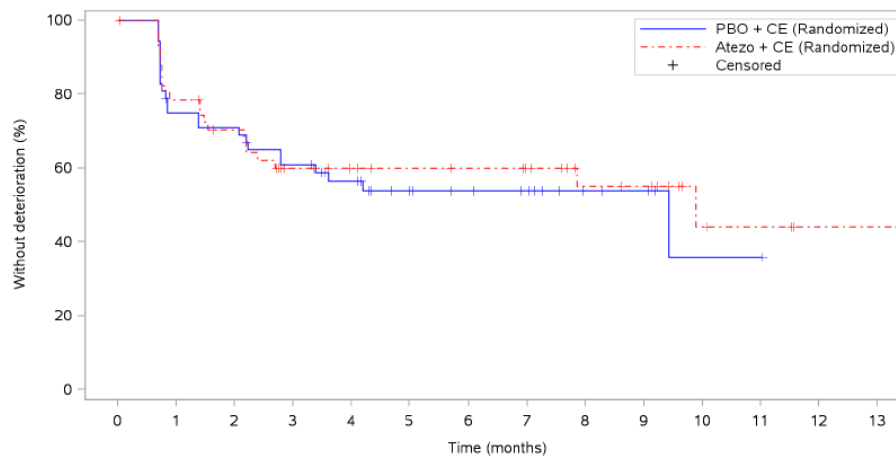
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018  
 Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk														
PBO + CE (Randomized)	53	40	38	33	27	24	20	16	7	6	3	3	2	1
Atezo + CE (Randomized)	57	44	41	34	26	23	19	17	13	11	7	5	2	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	5	10	13	16	20	29	30	32	32	33	33
Atezo + CE (Randomized)	0	6	7	12	17	19	23	25	28	29	33	35	37	38

Clinical cut-off: 29OCT2018

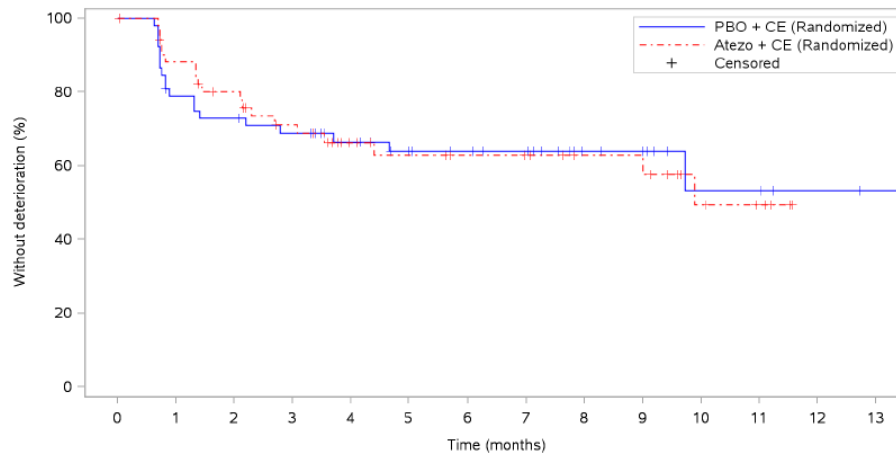
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018  
 Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk														
PBO + CE (Randomized)	53	38	36	30	24	16	14	12	6	5	2	2	1	1
Atezo + CE (Randomized)	57	40	34	25	21	19	18	16	11	10	4	3	1	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	3	7	14	16	18	24	25	27	27	34	34
Atezo + CE (Randomized)	0	6	8	12	16	18	19	21	25	26	31	32	34	34

Clinical cut-off: 29OCT2018

Abbildung 73: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018  
 Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

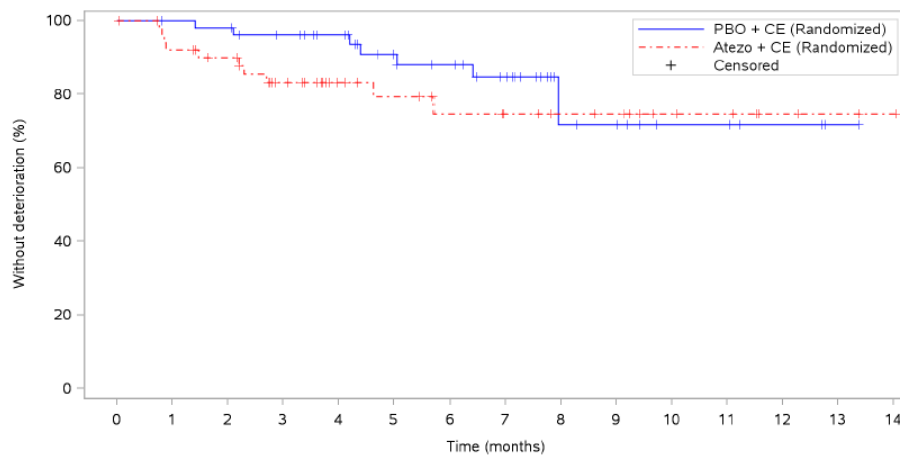


Patients at risk														
PBO + CE (Randomized)	53	40	37	34	28	23	21	19	11	10	5	5	2	1
Atezo + CE (Randomized)	57	44	37	30	21	18	16	15	12	12	6	4		
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	3	8	12	14	16	24	25	29	29	32	33
Atezo + CE (Randomized)	0	7	10	13	20	22	24	25	28	28	32	34		

Clinical cut-off: 29OCT2018

Abbildung 74: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk														
PBO + CE (Randomized)	53	51	50	46	41	32	29	23	11	10	6	6	3	1
Atezo + CE (Randomized)	57	46	42	33	23	20	16	14	12	11	7	6	3	2
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	5	10	17	19	24	34	35	39	39	42	44
Atezo + CE (Randomized)	0	7	10	16	26	28	31	33	35	36	40	41	44	45

Clinical cut-off: 29OCT2018

Abbildung 75: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

**Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13**

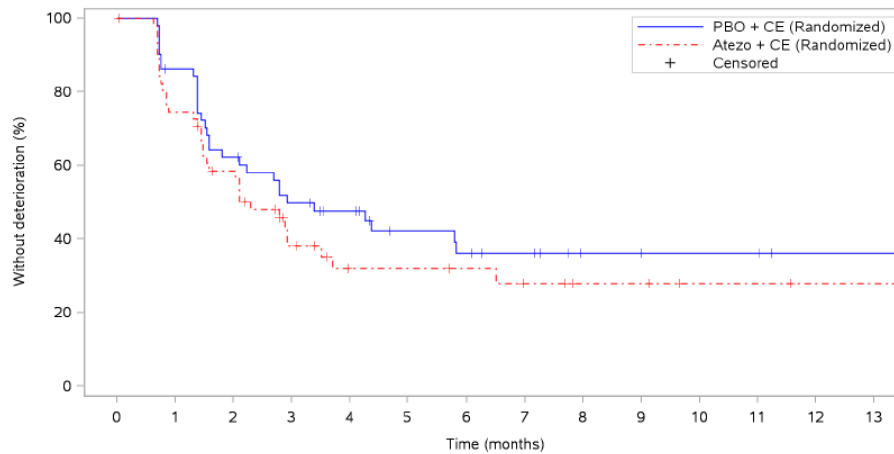
Tabelle 4-100: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC QLQ-LC13 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018

Zeitpunkt	Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid	
	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*
Baseline	56	51 (91,1)	53	51 (96,2)
Woche 3	56	51 (91,1)	53	53 (100)
Woche 6	52	47 (90,4)	51	48 (94,1)
Woche 9	48	48 (100)	50	47 (94,0)
Woche 12	42	38 (90,5)	45	42 (93,3)
Woche 15	38	34 (89,5)	43	39 (90,7)
Woche 18	27	22 (81,5)	27	24 (88,9)
Woche 21	23	20 (87,0)	22	19 (86,4)
Woche 24	16	14 (87,5)	10	8 (80,0)
Woche 27	16	14 (87,5)	9	8 (88,9)
Woche 30	14	12 (85,7)	4	4 (100)
Woche 33	14	11 (78,6)	3	3 (100)
Woche 36	8	5 (62,5)	3	3 (100)
Woche 39	8	6 (75,0)	3	1 (33,3)
Woche 42	5	4 (80,0)	3	2 (66,7)
Woche 45	3	2 (66,7)	3	2 (66,7)
Woche 48	3	2 (66,7)	1	0 (0)
Woche 51	2	2 (100)	1	0 (0)
Woche 54	2	2 (100)	1	0 (0)
Woche 57	1	1 (100)	1	0 (0)
Woche 60	1	1 (100)	1	0 (0)
Woche 63	0	ND	1	0 (0)

\* Geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Symptomskalen/ -items des EORTC QLQ-LC13 hinweg

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Minimale Rücklaufquote für jegliches Symptom zum Erhebungszeitpunkt; ND: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

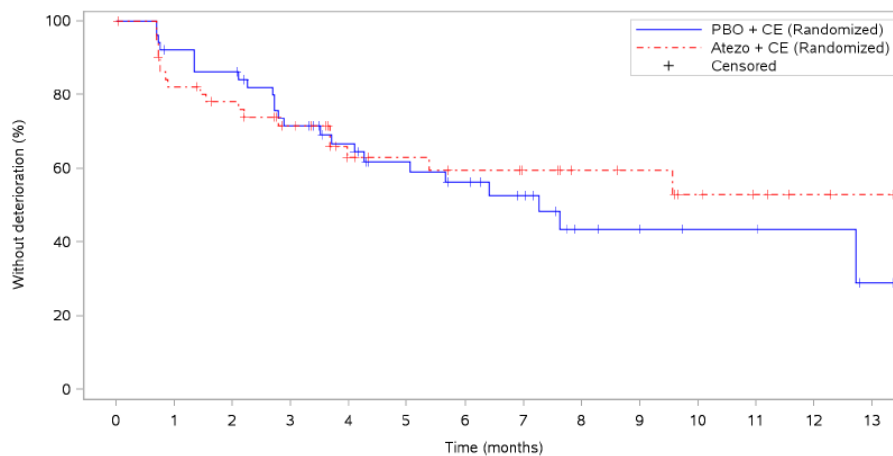




Patients at risk														
PBO + CE (Randomized)	53	43	31	24	20	14	12	9	4	4	3	3	1	1
Atezo + CE (Randomized)	57	38	28	15	9	9	8	6	4	4	2	2	1	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	3	3	4	7	11	11	14	19	19	20	20	22	22
Atezo + CE (Randomized)	0	6	8	12	16	16	17	18	20	20	22	22	23	23

Clinical cut-off: 29OCT2018

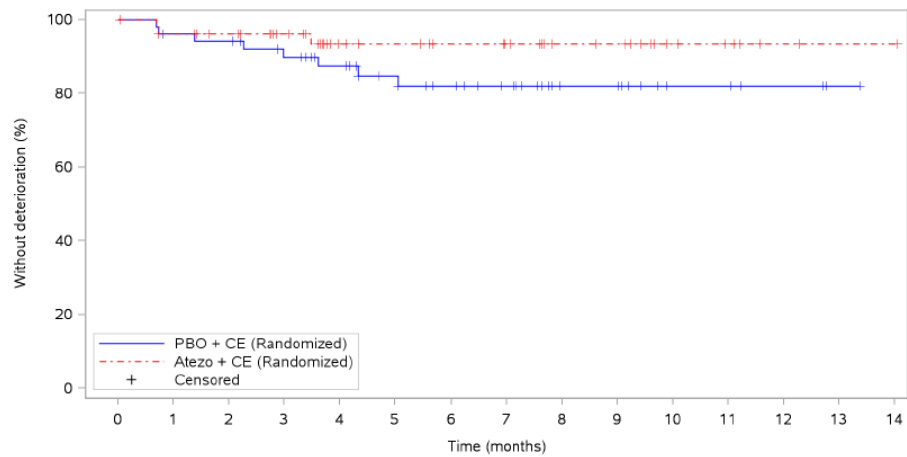
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018  
 Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk														
PBO + CE (Randomized)	53	46	43	34	28	22	19	14	7	6	4	4	3	1
Atezo + CE (Randomized)	57	41	37	30	20	18	15	13	10	9	6	4	2	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	3	3	5	9	13	14	18	23	24	26	26	27	28
Atezo + CE (Randomized)	0	7	9	13	20	22	24	26	29	30	32	34	36	37

Clinical cut-off: 29OCT2018

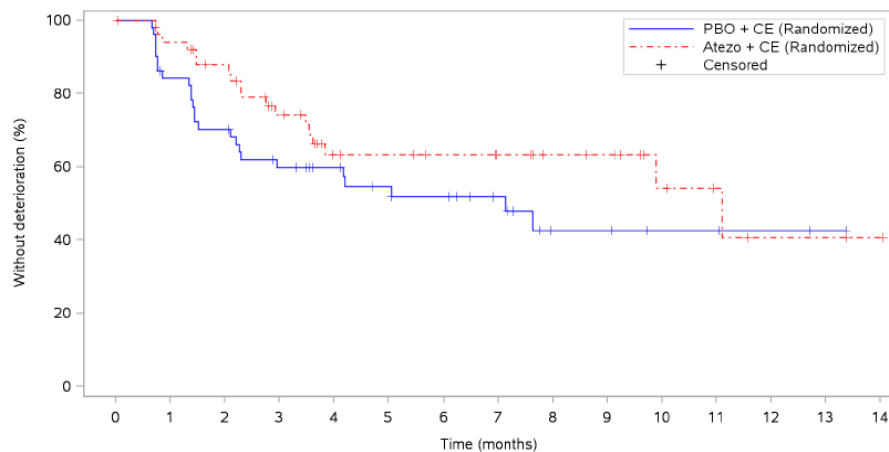
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018  
 Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk															
PBO + CE (Randomized)		53	48	47	42	36	30	26	21	12	12	6	6	3	1
Atezo + CE (Randomized)		57	48	44	38	26	24	21	19	14	13	7	5	2	1
Patients censored															
PBO + CE (Randomized)		0	3	3	6	11	16	19	24	33	33	39	39	42	44
Atezo + CE (Randomized)		0	7	11	17	28	30	33	35	40	41	47	49	52	53

Clinical cut-off: 29OCT2018

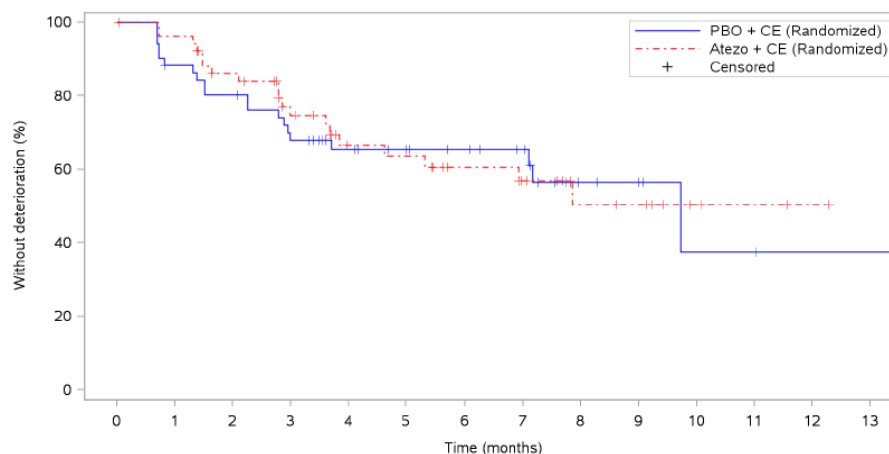
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Bluthusten des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018  
 Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk															
PBO + CE (Randomized)		53	42	35	28	24	20	18	13	5	5	3	3	2	1
Atezo + CE (Randomized)		57	47	40	30	20	17	17	15	12	11	6	4	2	2
Patients censored															
PBO + CE (Randomized)		0	3	3	5	9	11	12	17	23	23	25	25	26	27
Atezo + CE (Randomized)		0	7	11	15	21	22	24	26	29	30	34	36	37	38

Clinical cut-off: 29OCT2018

Abbildung 79: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018  
 Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

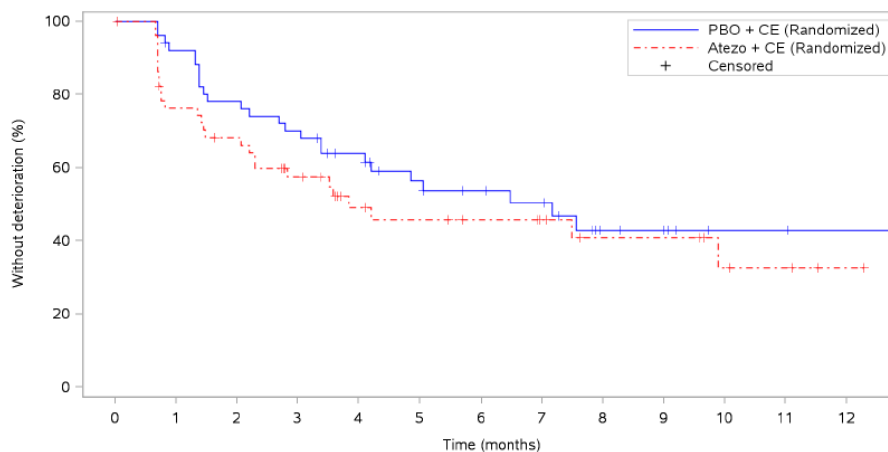


Patients at risk														
PBO + CE (Randomized)	53	44	40	33	26	22	20	16	6	5	2	2	1	1
Atezo + CE (Randomized)	57	49	41	31	22	21	16	13	8	7	3	2	1	
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	3	3	4	10	14	16	20	28	29	31	31	32	32
Atezo + CE (Randomized)	0	6	9	14	20	20	24	26	30	31	35	36	37	

Clinical cut-off: 29OCT2018

Abbildung 80: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

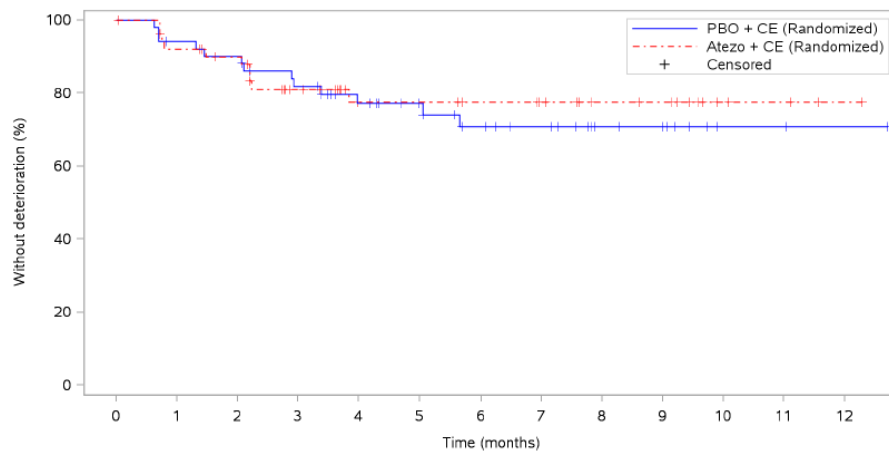


Patients at risk													
PBO + CE (Randomized)	53	46	39	35	28	21	18	15	8	7	3	3	1
Atezo + CE (Randomized)	57	38	32	24	16	14	12	10	7	7	4	3	1
Patients censored													
PBO + CE (Randomized)	0	3	3	3	7	11	13	15	20	21	25	25	27
Atezo + CE (Randomized)	0	7	9	12	17	18	20	22	24	24	26	27	29

Clinical cut-off: 29OCT2018

Abbildung 81: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen (andere) des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

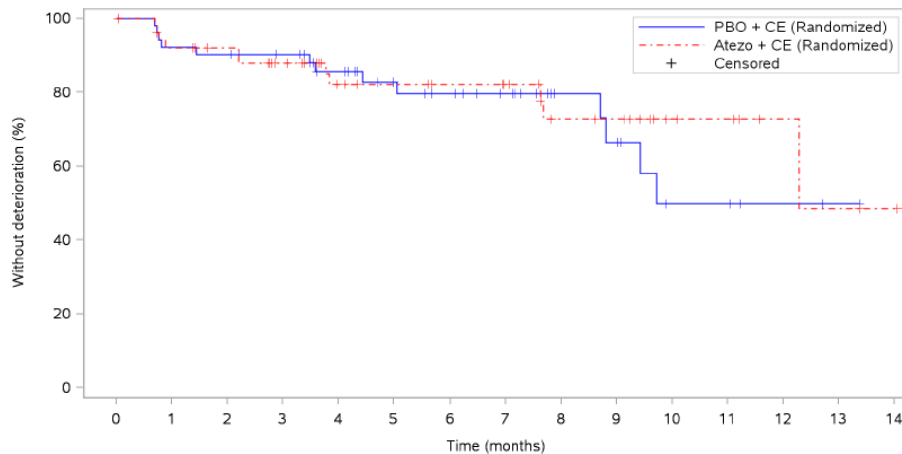


Patients at risk													
PBO + CE (Randomized)	53	47	45	39	31	25	20	16	10	9	3	3	1
Atezo + CE (Randomized)	57	46	41	31	20	20	17	15	11	10	4	3	1
Patients censored													
PBO + CE (Randomized)	0	3	3	5	11	17	20	24	30	31	37	37	39
Atezo + CE (Randomized)	0	7	11	17	27	27	30	32	36	37	43	44	46

Clinical cut-off: 29OCT2018

Abbildung 82: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Mundschmerzen des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

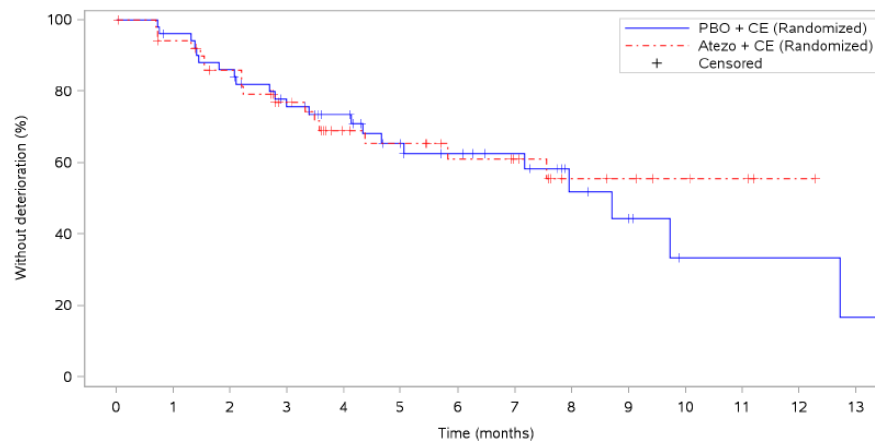


Patients at risk														
PBO + CE (Randomized)	53	47	46	43	35	27	24	20	12	10	5	5	2	1
Atezo + CE (Randomized)	57	46	43	37	27	25	22	20	14	13	7	6	3	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	5	11	18	20	24	32	32	35	35	38	39
Atezo + CE (Randomized)	0	7	10	14	22	24	27	29	33	34	40	41	44	44

Clinical cut-off: 29OCT2018

Abbildung 83: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Schluckbeschwerden des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018

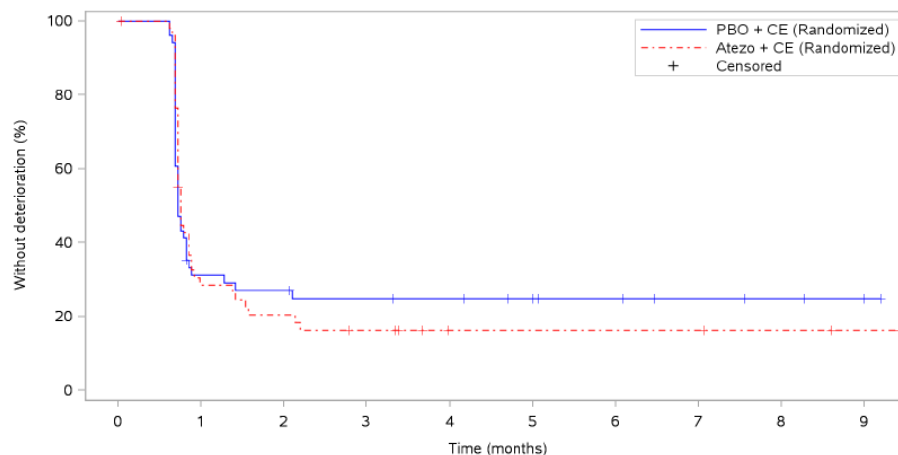
Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk															
PBO + CE (Randomized)	53	48	43	35	30	22	19	15	8	6	2	2	2	1	1
Atezo + CE (Randomized)	57	47	39	31	20	18	14	12	7	6	4	3	1	1	1
Patients censored															
PBO + CE (Randomized)	0	3	3	6	10	15	17	21	26	27	30	30	30	30	30
Atezo + CE (Randomized)	0	7	11	15	23	24	27	29	33	34	36	37	39	39	39

Clinical cut-off: 29OCT2018

Abbildung 84: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018  
 Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk														
PBO + CE (Randomized)	53	15	13	11	10	7	6	4	3	3	2	2	2	2
Atezo + CE (Randomized)	57	14	10	7	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	3	3	4	5	8	9	11	12	12	13	13	13	13
Atezo + CE (Randomized)	0	7	7	8	12	12	12	12	12	12	13	13	14	14

Clinical cut-off: 29OCT2018

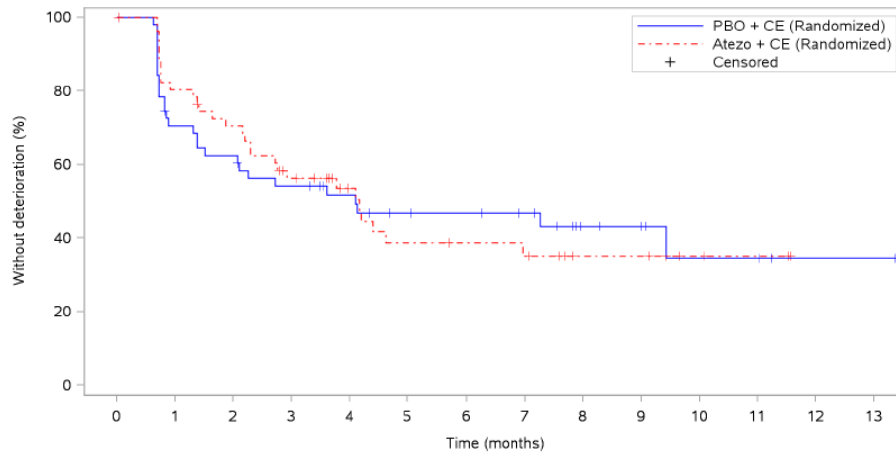
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018  
 Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

**Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS**

Tabelle 4-101: Anteil der Patienten mit Bewertung für die EQ-5D VAS aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018

Zeitpunkt	Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid	
	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)
Baseline	56	51 (91,1)	53	51 (96,2)
Woche 3	56	51 (91,1)	53	53 (100)
Woche 6	52	47 (90,4)	51	48 (94,1)
Woche 9	48	48 (100)	50	47 (94,0)
Woche 12	42	38 (90,5)	45	42 (93,3)
Woche 15	38	34 (89,5)	43	39 (90,7)
Woche 18	27	22 (81,5)	27	24 (88,9)
Woche 21	23	20 (87,0)	22	19 (86,4)
Woche 24	16	14 (87,5)	10	8 (80,0)
Woche 27	16	14 (87,5)	9	8 (88,9)
Woche 30	14	12 (85,7)	4	4 (100)
Woche 33	14	11 (78,6)	3	3 (100)
Woche 36	8	5 (62,5)	3	3 (100)
Woche 39	8	6 (75,0)	3	1 (33,3)
Woche 42	5	4 (80,0)	3	2 (66,7)
Woche 45	3	2 (66,7)	3	2 (66,7)
Woche 48	3	2 (66,7)	1	0 (0)
Woche 51	2	2 (100)	1	0 (0)
Woche 54	2	2 (100)	1	0 (0)
Woche 57	1	1 (100)	1	0 (0)
Woche 60	1	1 (100)	1	0 (0)
Woche 63	0	ND	1	0 (0)

EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt; ND: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



Patients at risk														
PBO + CE (Randomized)	53	35	31	26	21	17	16	14	8	7	4	4	1	1
Atezo + CE (Randomized)	57	41	35	26	18	13	11	10	6	6	3	2		
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	3	3	4	8	10	11	13	18	19	21	21	24	24
Atezo + CE (Randomized)	0	6	7	9	16	16	18	18	22	22	25	26		

Clinical cut-off: 29OCT2018

Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018  
 Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

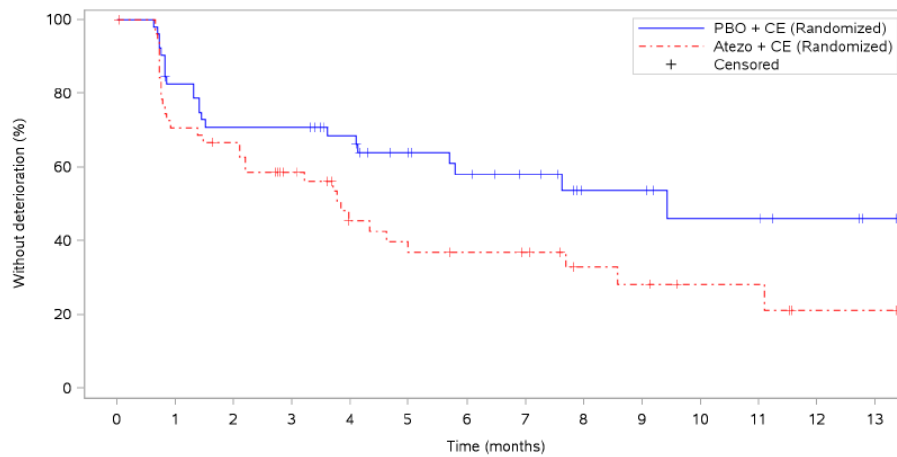
**Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30**

Tabelle 4-102: Anteil der Patienten mit Bewertung für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018

Zeitpunkt	Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid		Placebo mit Carboplatin und Etoposid	
	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*
Baseline	56	51 (91,1)	53	51 (96,2)
Woche 3	56	51 (91,1)	53	53 (100)
Woche 6	52	47 (90,4)	51	48 (94,1)
Woche 9	48	48 (100)	50	47 (94,0)
Woche 12	42	38 (90,5)	45	42 (93,3)
Woche 15	38	34 (89,5)	43	39 (90,7)
Woche 18	27	22 (81,5)	27	24 (88,9)
Woche 21	23	20 (87,0)	22	19 (86,4)
Woche 24	16	14 (87,5)	10	8 (80,0)
Woche 27	16	14 (87,5)	9	8 (88,9)
Woche 30	14	12 (85,7)	4	4 (100)
Woche 33	14	11 (78,6)	3	3 (100)
Woche 36	8	5 (62,5)	3	3 (100)
Woche 39	8	6 (75,0)	3	1 (33,3)
Woche 42	5	4 (80,0)	3	2 (66,7)
Woche 45	3	2 (66,7)	3	2 (66,7)
Woche 48	3	2 (66,7)	1	0 (0)
Woche 51	2	2 (100)	1	0 (0)
Woche 54	2	2 (100)	1	0 (0)
Woche 57	1	1 (100)	1	0 (0)
Woche 60	1	1 (100)	1	0 (0)
Woche 63	0	ND	1	0 (0)

\* Geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Funktionsskalen/ -items des EORTC QLQ-C30 hinweg  
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Minimale Rücklaufquote für jegliches Symptom zum Erhebungszeitpunkt; ND: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

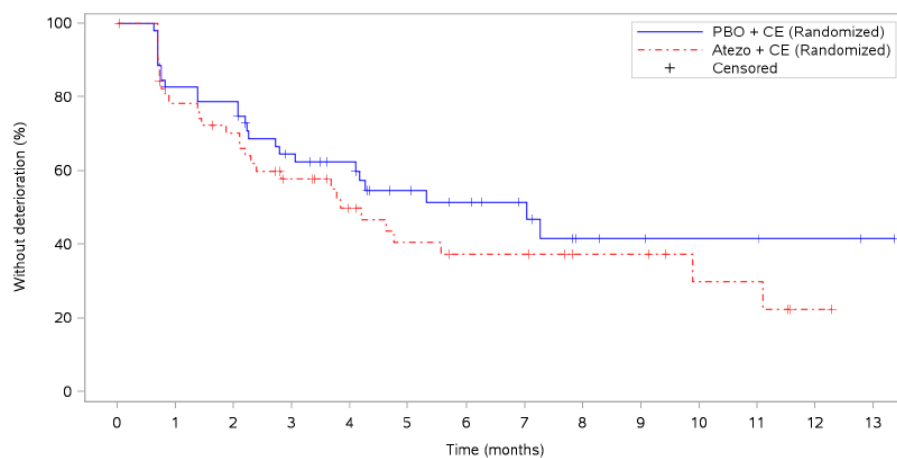




Patients at risk  
 PBO + CE (Randomized)  
 Atezo + CE (Randomized)  
 Patients censored  
 PBO + CE (Randomized)  
 Atezo + CE (Randomized)  
 Clinical cut-off: 29OCT2018

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PBO + CE (Randomized)	53	42	36	36	30	23	20	16	9	9	6	6	3	1
Atezo + CE (Randomized)	57	36	33	25	16	13	12	11	7	6	4	4	1	1
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	2	7	12	13	17	23	23	25	25	28	30
Atezo + CE (Randomized)	0	6	7	11	15	15	16	17	20	20	22	22	24	24

Abbildung 87: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018  
 Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk  
 PBO + CE (Randomized)  
 Atezo + CE (Randomized)  
 Patients censored  
 PBO + CE (Randomized)  
 Atezo + CE (Randomized)  
 Clinical cut-off: 29OCT2018

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PBO + CE (Randomized)	53	42	40	30	25	18	15	11	6	5	4	4	2	1
Atezo + CE (Randomized)	57	39	34	25	17	13	10	10	7	7	4	4	1	1
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	5	9	13	15	19	22	23	24	24	26	27
Atezo + CE (Randomized)	0	7	8	11	16	17	19	19	22	22	24	24	26	26

Abbildung 88: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018  
 Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

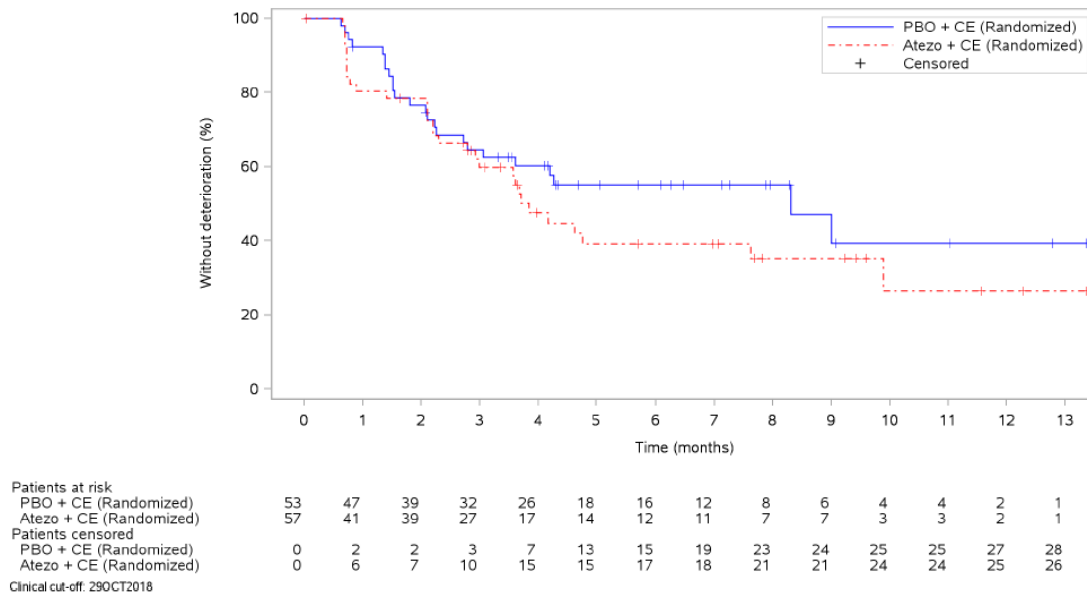


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Funktionsskala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018  
 Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo

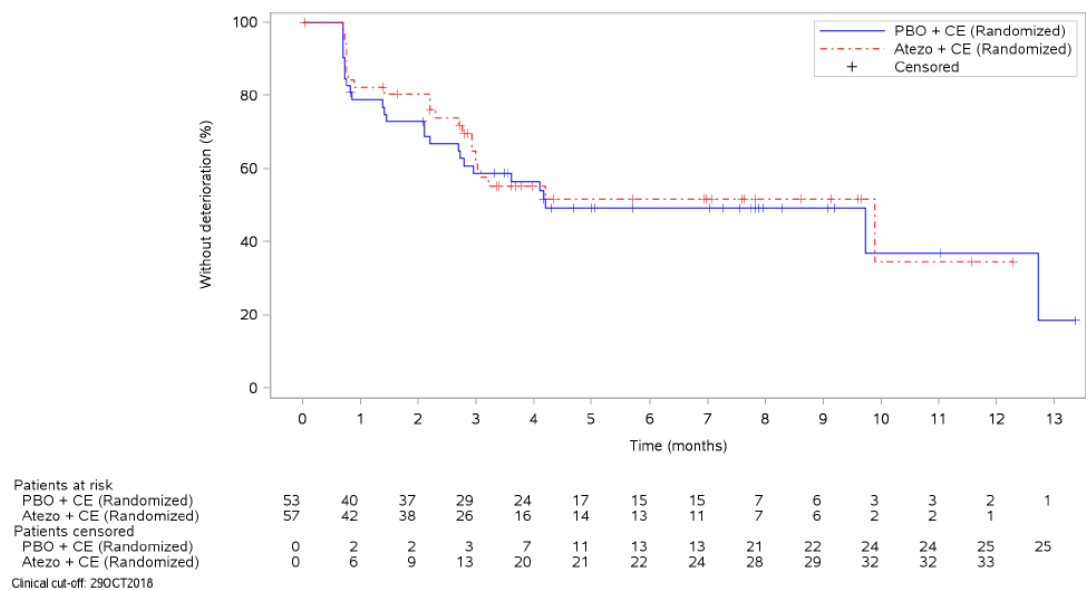
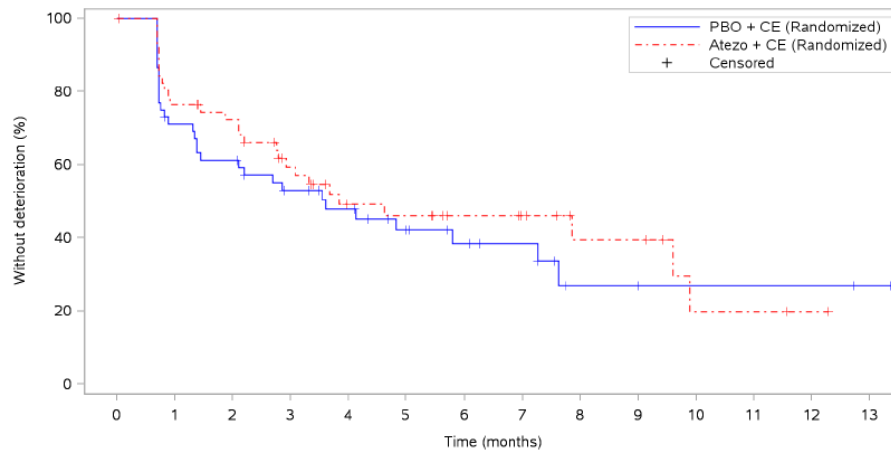


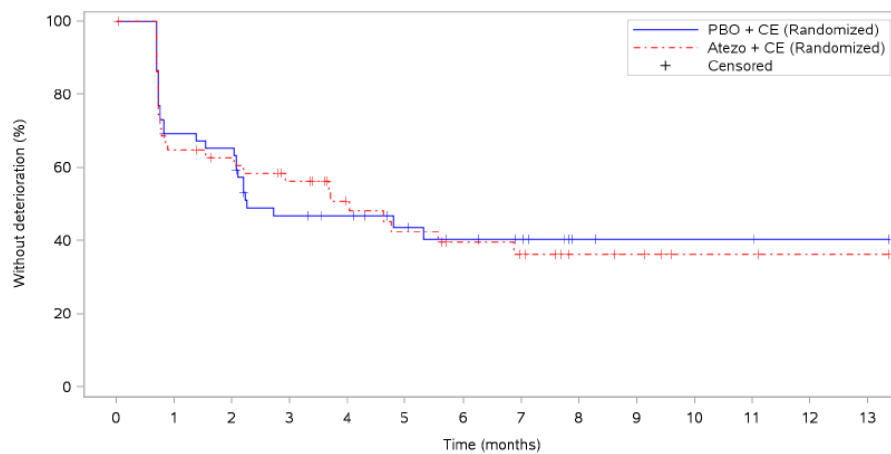
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018  
 Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk														
PBO + CE (Randomized)	53	36	31	24	19	13	10	8	3	3	2	2	2	1
Atezo + CE (Randomized)	57	39	35	25	16	15	12	10	6	6	2	2	1	
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	5	8	12	14	16	19	19	20	20	20	21
Atezo + CE (Randomized)	0	6	8	12	17	17	20	22	25	25	27	27	28	

Clinical cut-off: 290CT2018

Abbildung 91: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018  
 Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo



Patients at risk														
PBO + CE (Randomized)	53	35	33	22	19	14	11	9	4	3	3	3	1	1
Atezo + CE (Randomized)	57	33	30	25	18	15	12	10	6	5	2	2	1	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	4	7	11	13	15	20	21	21	21	23	23
Atezo + CE (Randomized)	0	6	8	10	15	15	17	18	22	23	26	26	27	27

Clinical cut-off: 290CT2018

Abbildung 92: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der RCT IMpower133, China-Erweiterungskohorte, FAS-Population, explorative Datenanalyse vom 29. Oktober 2018  
 Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo