

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

*Atezolizumab (Tecentriq®)*

Roche Pharma AG

**Modul 4 C**

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>14</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	15
4.2 Methodik .....	32
4.2.1 Fragestellung .....	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	33
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	37
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	42
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	51
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	53
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	64
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	65
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	68
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	69
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	85
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	87
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT .....	87
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT .....	87
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT .....	95
4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT .....	103
4.3.1.3.1.4 Symptomatik: EORTC QLQ-C30-Fragebogen – RCT .....	122

4.3.1.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30- Fragebogen – RCT.....	132
4.3.1.3.1.6	Verträglichkeit – RCT .....	139
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	164
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	183
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	191
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	191
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	191
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	191
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	192
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	192
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	194
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	195
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	195
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	195
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	196
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	196
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	197
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	198
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	198
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	198
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	198
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	198
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	199
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	199
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	200
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	200
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	202
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	211
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	211
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	211
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	211
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	212
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	212
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	213
4.7	Referenzliste.....	213
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>223</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>228</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>232</b>

**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 233**  
**Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ..... 271**  
**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ..... 291**

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien .....	17
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Ergebnisse aus der RCT IMvigor211 mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der zVT Vinflunin (Datenschnitt: 13. März 2017) .....	24
Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit bewertungsrelevanten Unterschieden zwischen den Armen) aus IMvigor211 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	30
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien (für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche) .....	35
Tabelle 4-5: Darstellung der Häufigkeiten von Zentren, Ländern und Regionen in den Kategorien gesamt, weniger als zehn Patienten bzw. gleich oder mehr als zehn Patienten - Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) .....	57
Tabelle 4-6: Anzahl der berechneten Interaktionstests .....	60
Tabelle 4-7: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei verschiedenen, gegebenen Signifikanzniveaus .....	61
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)) .....	75
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen –Behandlungsdauer [Monate] (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)).....	77
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) (supportive Population)).....	77
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen –Behandlungsdauer [Monate] (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)).....	79
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87

Tabelle 4-20: Operationalisierung Endpunkt Gesamtüberleben .....	89
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)), stratifizierte Analyse .....	91
Tabelle 4-23: Unstratifizierte Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)), unstratifizierte Analyse.....	92
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)), stratifizierte und unstratifizierte Analyse .....	93
Tabelle 4-25: Operationalisierung Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS).....	96
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)), stratifizierte Analyse.....	99
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)), unstratifizierte Analyse.....	100
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)), stratifizierte und unstratifizierte Analyse.....	101
Tabelle 4-30: Operationalisierung Endpunkt Tumoransprechen .....	104
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt bestätigtes Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)), stratifizierte Analyse.....	108
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt bestätigtes Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)), unstratifizierte Analyse.....	112
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt bestätigtes Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)), stratifizierte und unstratifizierte Analysen .....	114
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt nicht bestätigtes Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)), stratifizierte und unstratifizierte Analyse .....	118
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt nicht bestätigtes Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)), stratifizierte und unstratifizierte Analysen .....	119
Tabelle 4-37: Operationalisierung Symptomatik: EORTC QLQ-C30-Fragebogen .....	123
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30-Fragebogen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125

Tabelle 4-39: Rücklaufquote für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)).....	126
Tabelle 4-40: Rücklaufquote für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)).....	127
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Verschlechterung der Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, TTE-Analysen (MID $\geq$ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)), stratifizierte Analyse.....	129
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Verschlechterung der Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, TTE-Analysen (MID $\geq$ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)), stratifizierte Analyse .....	130
Tabelle 4-43: Operationalisierung Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30-Fragebogen .....	133
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30-Fragebogen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, TTE-Analysen (MID $\geq$ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)), stratifizierte Analyse .....	136
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, TTE-Analysen (MID $\geq$ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)), stratifizierte Analyse.....	137
Tabelle 4-47: Operationalisierung Endpunkt Verträglichkeit .....	140
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	142
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt Patienten mit UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)).....	144
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Patienten mit UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)).....	144
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE vom Grad $\geq$ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)) .....	145
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE vom Grad $\geq$ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)) .....	147
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)).....	149
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)).....	150
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund eines UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V))	151

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund eines UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)).....	152
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt Patienten mit UE mit Inzidenzunterschied >5% zwischen den Behandlungsarmen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)).....	157
Tabelle 4-58: Grad der kutanen UE mit geringerem Nutzen von Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie mit Vinflunin .....	160
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt Patienten mit UE mit Inzidenzunterschied >5% zwischen den Behandlungsarmen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)).....	160
Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)) .....	170
Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für Endpunkt ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)) .....	170
Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für Endpunkt Verschlechterung der Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30/TTE-Analysen (MID $\geq$ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) versus Vinflunin (V)).....	171
Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30/TTE-Analysen (MID $\geq$ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab(V) versus Vinflunin(V)).....	173
Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE mit Unterschied $\geq$ 5% zwischen den Behandlungsarmen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, Atezolizumab (V) versus Vinflunin (V)) .....	174
Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für Endpunkt Verschlechterung der Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30/TTE-Analysen (MID $\geq$ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) versus Chemotherapie (G)).....	175
Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen für Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30/TTE-Analysen (MID $\geq$ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) versus Chemotherapie (G)).....	177
Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad $\geq$ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) versus Chemotherapie (G)) .....	179
Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) versus Chemotherapie (G)) .....	179
Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, Atezolizumab (G) versus Chemotherapie (G)) .....	180
Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Behandlungsabbruch aufgrund UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, Atezolizumab (G) versus Chemotherapie (G)) .....	180
Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE mit Unterschied $\geq$ 5% zwischen den Behandlungsarmen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, Atezolizumab (G) versus Chemotherapie (G)) .....	181



Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	192
Tabelle 4-73: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	192
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	193
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	193
Tabelle 4-76: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	194
Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	196
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	196
Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	197
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	199
Tabelle 4-81. Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit bewertungsrelevanten Unterschieden zwischen den Armen) aus IMvigor211 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	204
Tabelle 4-82: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	211
Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMvigor211.....	271
Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMvigor211 .....	292

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Abbildung 3: Studiendesign von IMvigor211 .....	80
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT; Atezolizumab (V) versus Vinflunin (V), stratifizierte Analyse .....	92
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT; Atezolizumab (G) versus Chemotherapie (G), stratifizierte Analyse .....	94
Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	94
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT; Atezolizumab (V) versus Vinflunin (V), stratifizierte Analyse .....	100
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Endpunkt PFS aus RCT; Atezolizumab (G) versus Chemotherapie (G), stratifizierte Analyse .....	102
Abbildung 9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	102
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Endpunkt Dauer des bestätigten Ansprechens aus RCT; Atezolizumab (V) versus Vinflunin (V), stratifizierte Analyse .....	110
Abbildung 11: Gesamtüberleben von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen; Atezolizumab (V) versus Vinflunin (V), stratifizierte Analyse .....	111
Abbildung 12: Gesamtüberleben von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen; Atezolizumab (V) versus Vinflunin (V), unstratifizierte Analyse .....	114
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für Endpunkt Dauer des Ansprechens aus RCT; Atezolizumab (G) versus Vinflunin (G), stratifizierte Analyse .....	116
Abbildung 14: Gesamtüberleben von Patienten mit objektivem Ansprechen; Atezolizumab (G) versus Chemotherapie (G), stratifizierte Analyse .....	117
Abbildung 15: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	121
Abbildung 16: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	132
Abbildung 17: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	138
Abbildung 18: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	164
Abbildung 19: Flow-Chart gemäß CONSORT zum Patientenfluss der Studie IMvigor211 (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)), DCO:13 Mar 2017 .....	289

Abbildung 20: Flow-Chart gemäß CONSORT zum Patientenfluss der Studie IMvigor211  
(Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)), DCO:13 Mar 2017 ..... 290

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
$\Delta$	Delta
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolut Neutrophil Count
aPPT	Aktiviert partielle Thromboplastinzeit
ARD	Absolute Risikodifferenz
AST	Aspartat-Aminotransferase
CD	Cluster of Differentiation
CHO	Chinese Hamster Ovary
CI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CR	Vollständiges Tumoransprechen (Complete Response)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated protein 4)
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30
EQ-5D-3L	EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen
FDA	Food and Drug Administration

G	Gesamtpopulation (Sensitivitätsanalyse)
GCP	Good Clinical Practice
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
IC	Immunzellen (Immune Cells)
ICH E9	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Topic E9
iDMC	Unabhängiges Daten-Überwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee)
IHC	Immunhistochemie (Immunohistochemistry)
INN	International Non-proprietary Name
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
i.v.	intravenös
IxRS	Interactive Web/Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
MID	Minimal Important Difference
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n, N	Anzahl gültiger Werte
n.a.	Nicht verfügbar (Not available)
n.b.	Nicht bestimmbar
NCI	National Cancer Institute
NE	Not Estimable
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p	Irrtumswahrscheinlichkeit, Probabilität

PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PR	Partielles Tumoransprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcome)
PT	Preferred Terms
q3w	Alle drei Wochen
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SOP	Standard Operating Procedures
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
TFPC	Time from Previous Chemotherapy
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-to-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
V	Vinflunin-stratifiziert (Hauptanalyse)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

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

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

Besteht für die Behandlung mit Atezolizumab als Monotherapie in der zugelassenen Dosierung im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) bei erwachsenen Patienten nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte aus den Domänen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Vinflunin?

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Wahl der zVT entspricht der durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgestellten Vergleichstherapie Vinflunin. Neben dem Vergleich von Atezolizumab gegenüber Vinflunin werden in einer zusätzlichen konfirmatorischen Analyse Wirksamkeit und Verträglichkeit der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab mit einer breiteren Auswahl an Chemotherapien (Vinflunin, Docetaxel oder Paclitaxel) in der Gesamtpopulation der Studie IMvigor211 verglichen.

##### **Identifikation von Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel**

Zur Identifikation von klinisch relevanter Evidenz für Atezolizumab wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt und in Studienregistern nach relevanten Studien gesucht (randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT)). Die Selektion der für die Bewertung relevanten Untersuchungen erfolgte durch zwei Reviewer unabhängig voneinander entsprechend der in Tabelle 4-1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Bei der Recherche für Atezolizumab zeigte sich, dass die bestverfügbare Evidenz derzeit auf der RCT IMvigor211 (NCT02302807) beruht.

Die Bewertung erfolgt basierend auf Daten dieser Studie. Noch vor der Randomisierung wurde die geplante Behandlungsmethode (Vinflunin oder Taxane) durch den Prüfarzt für alle 931 in die Studie eingeschlossenen Patienten festgelegt. Dadurch wurde eine Stratifizierung bezüglich Vinflunin und Taxanen vorgenommen. Erst danach wurden die Patienten auf Atezolizumab oder Chemotherapie randomisiert. In der Kontrollgruppe entspricht die Stratifizierung der tatsächlichen Behandlung mit Vinflunin oder Taxanen. Im Atezolizumab-Behandlungsarm entstehen somit auch zwei Stratifikationsgruppen: Die auf Vinflunin stratifizierten Patienten und die auf Taxane stratifizierten Patienten. Dies stellt sicher, dass



auch für den Subgruppenvergleich Atezolizumab gegen Vinflunin eine valide Randomisierung gegeben ist und das ITT-Prinzip gilt.

In der Hauptanalyse (502 Patienten) wurden jeweils die Ergebnisse der Therapie mit Vinflunin und Atezolizumab in der Vinflunin-stratifizierten Patientengruppe verglichen. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden diese Vergleiche jeweils mit dem Zusatz „(V)“ (für Vinflunin-stratifiziert) versehen.

Als Sensitivitätsanalyse (931 Patienten) wurde zusätzlich der Vergleich zwischen dem gesamten Chemotherapie-Arm (Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und Atezolizumab vorgenommen. Dieser Vergleich wurde mit dem Zusatz „(G)“ (für Gesamtpopulation) versehen.

Folgende patientenrelevante Endpunkte waren Gegenstand der Untersuchungen:

***Mortalität:***

- Gesamtüberleben (OS)

***Morbidität:***

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Tumoransprechen (objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR), Gesamtüberleben von Patienten mit ORR)
- Symptomatik anhand der Items des European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität:***

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

***Verträglichkeit:***

- Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)
- Patienten mit UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad  $\geq 3$  inkl. der separaten Darstellung der CTCAE-Grad 3, 4 und 5
- Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)
- Patienten mit UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten
- Patienten mit immunvermittelten unerwünschten Ereignissen
- Patienten mit ausgewählten UE – weitere Untersuchungen

## Datenquellen

Nach sorgfältiger Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche und der Ergebnisse der Studienregistersuche (bzgl. der Ein-/Ausschlusskriterien dieser Recherchen siehe Tabelle 4-1) wurde die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab im gegenständlichen Anwendungsgebiet anhand der Studie IMvigor211 vorgenommen. Für diese multinationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase III Studie lagen das Studienprotokoll [1], der statistische Analyseplan [2], der klinische Studienbericht [3] für den Datenschnitt der Primäranalyse (13. März 2017) und weitere Auswertungen [4] vor. In der Studie IMvigor211 wurden insgesamt 931 Patienten im Verhältnis 1:1 entweder dem Atezolizumab-Arm (dreiwöchentlich 1.200 mg Atezolizumab i.v.) oder dem Chemotherapie-Arm randomisiert zugeordnet. Die Prüfarzte entschieden vor der Randomisierung, ob der Patient im Chemotherapie-Arm jeweils dreiwöchentlich Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>), Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) oder Vinflunin (320 mg/m<sup>2</sup>) erhalten sollte, und die Randomisierung erfolgte danach stratifiziert auf den Verum- oder Kontrollarm. Die Entscheidung für Taxane war laut Studienprotokoll auf 40% der Gesamtpopulation beschränkt; nach Erreichen dieser Schwelle konnten nur noch Patienten eingeschlossen werden, bei denen sich der Prüfarzt für Vinflunin als Chemotherapie entschieden hatte. Insgesamt umfasste die Subgruppe der nach Vinflunin stratifizierten Patienten 502 randomisierte Patienten (252 im Atezolizumab-Arm, 250 im Vinflunin-Arm).

## Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien

		<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
Patientenpopulation	E1	Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie	A1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Karzinome oder Stadien</li> <li>• Patienten &lt;18 Jahre</li> <li>• Patienten ohne vorherige platinhaltige Chemotherapie</li> </ul>
Intervention	E2	Atezolizumab gemäß deutschem Zulassungsstatus im Indikationsgebiet UC	A2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Interventionen</li> <li>• Nicht zulassungskonforme Anwendung des Wirkstoffs</li> </ul>
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Vinflunin*	A3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Interventionen</li> <li>• Nicht zulassungskonforme Anwendung des Wirkstoffs</li> </ul>
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet

		<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
Studientyp	E5	Randomisierte klinische Studien (RCT)	A5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Studien, die keine RCT sind</li> <li>• Tierexperimentelle Studien</li> <li>• Case Reports/Fallserien</li> <li>• Präklinische Studien</li> </ul>
Publikationstyp	E6	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen</li> <li>• Review Artikel</li> <li>• Conference Abstracts, Poster, Studienregister-eintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind</li> </ul>
Sprache	E7	D, E, FR, SP, IT	A7	Andere Sprachen
Studiendauer	E8	Keine Einschränkung		
*nach Festlegung zVT des G-BA				

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studie wurde entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung [5] anhand der zur Verfügung stehenden Studienprotokolle und Studienberichte der Studie vorgenommen. Dabei wurde in zwei Schritten vorgegangen: Zunächst wurden die bewertungsrelevanten Studiencharakteristika, im zweiten Schritt dann darauf basierend die Bewertung des Verzerrungspotenzials (sowohl studien- als auch endpunktbezogen) anhand der vorgegebenen Bewertungsbögen extrahiert und dargestellt. Dabei entsprachen die zur Bewertung herangezogenen Kriterien den Vorgaben in der Verfahrensordnung.

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

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

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wird die multinationale, multizentrische, randomisierte, offene Studie IMvigor211 herangezogen. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse aus IMvigor211 sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

### **Gesamtüberleben**

Bei den nach Vinflunin stratifizierten Patienten in IMvigor211 lag die mediane Überlebenszeit unter Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab (V) zum Zeitpunkt der

Primäranalyse bei 9,2 Monaten (95%-KI: [7,9; 10,4]). Im Vergleich dazu lag das mediane Gesamtüberleben unter Behandlung mit Vinflunin (V) bei 8,3 Monaten (95%-KI: [6,9; 9,6]). Daraus ergab sich ein numerischer, nicht signifikanter Vorteil für Atezolizumab (V) (HR 0,97; 95%-KI: [0,78; 1,19],  $p=0,7519$ ).

Die mediane Gesamtüberlebenszeit in der Gesamtpopulation war unter der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab (G) (8,6 Monate [95%-KI: 7,8; 9,6]) signifikant länger als unter der Chemotherapie mit Vinflunin oder Taxanen (G) (8,0 Monate [95%-KI: 7,2; 8,6]; HR 0,85 [95%-KI: 0,73; 0,99],  $p=0,0378$ ).

Die Überlebenszeiten unter Atezolizumab bestätigten die schon in der Phase II-Studie IMvigor210 gezeigten Ergebnisse, wo das OS in der Gesamtpopulation 7,9 Monate betrug [6]. In der Phase III-Zulassungsstudie für Vinflunin gegenüber BSC fand sich ein Gesamtüberleben von 6,9 Monaten [7].

Der klinisch relevante Mehrwert der Behandlung mit Atezolizumab ließ sich nur gegenüber dem gesamten Chemotherapie-Arm, nicht aber in der Vinflunin-stratifizierten Analyse signifikant quantifizieren.

In den durchgeführten Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben wurden keine relevanten Interaktionen festgestellt.

### ***Morbidität***

#### *Tumoransprechen*

In der Studie IMvigor211 fand sich bezüglich der objektiven Ansprechrate kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Atezolizumab (V) (12,5%) und Vinflunin (V) (16,2%) (RR 0,69 [0,45; 1,05]  $p=0,0862$ ). Die Patienten mit einem objektiven Tumoransprechen profitierten jedoch von der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab deutlich und signifikant (HR 0,43 [0,21; 0,87];  $p=0,0161$ ) länger als unter der Chemotherapie mit Vinflunin: Die Dauer des Ansprechens war unter Atezolizumab (V) mit 15,9 [9,9; n.b.] Monaten annähernd doppelt so lang wie unter Vinflunin (V) (8,3 [6,2; 13,2] Monate). Die klinische sowie die Patientenrelevanz der verlängerten Dauer des Ansprechens bestätigt sich bei Untersuchung des Gesamtüberlebens unter den Patienten, die ein objektives Ansprechen auf die Behandlung gezeigt hatten: In der stratifizierten Analyse der 31 Responder unter Atezolizumab (V) gegenüber den 40 Respondern unter Vinflunin (V) fand sich ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (HR 0,25 [0,08; 0,79];  $p=0,0118$ ), das in der Subgruppe der Responder einen erheblichen Zusatznutzen begründet. Patienten, die unter Atezolizumab ansprechen, haben somit ein um 75% reduziertes Sterberisiko gegenüber Patienten, die auf Vinflunin ansprechen. Die 2-Jahres-Überlebensrate von über 80% unter Atezolizumab ist für diese Patienten aus klinischer Sicht beeindruckend und dies umso mehr, als unter Vinflunin kein Patient diese Überlebensrate erreichte. Ähnliche Resultate ergaben sich in der Gesamtpopulation gegenüber der Chemotherapie.

### *Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30*

Der Rücklauf der Fragebögen zum EORTC QLQ-C30 lag in beiden Studienarmen bis einschließlich zum Zyklus 29 (meist deutlich) über 70%, sodass valide Aussagen zum subjektiven Befinden der Patienten in Bezug auf Beschwerden möglich sind. Dabei ergab die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) bei Betrachtung von vier Kategorien der Morbidität (Fatigue (Erschöpfung) [HR 0,80 (0,64; 0,99994),  $p=0,0496$ ], Obstipation (Verstopfung) [HR 0,73 (0,55; 0,96),  $p=0,0226$ ], Schlaflosigkeit [HR 0,74 (0,56; 0,96)],  $p=0,0256$ ] sowie Übelkeit/Erbrechen [HR 0,74 (0,56; 0,97),  $p=0,0307$ ]) einen signifikanten Vorteil zugunsten von Atezolizumab (V) im Vergleich zu Vinflunin (V).

Aufgrund korrespondierender signifikanter Unterschiede in der Ereigniszeitanalyse für die UE Obstipation (Verstopfung) und Übelkeit sowie eines signifikant häufigeren Auftretens von UE des Grades 3 in den Kategorien Obstipation (Verstopfung) und Erbrechen sowie signifikant häufigerer SUE in der Kategorie Obstipation (Verstopfung) wurden diese Symptome als schwerwiegend beurteilt (s.u.).

In keiner Kategorie des EORTC QLQ-C30 fanden sich signifikante Unterschiede zugunsten von Vinflunin.

Zur Einstufung der Morbiditätsendpunkte als „schwerwiegend“ nach § 4 Absatz 13 AMG und 4. Kapitel § 26 Absatz 1 sowie 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wurde folgende Vorgehensweise (hierbei wurde für das Tumorsprechen die gleiche Einstufung vorgenommen, wie für schwerwiegende Symptome) gewählt:

- Tumorsprechen: Der Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ des Tumors auf die Therapie wurde dann als relevant bewertet, wenn sich innerhalb der Gruppe der Patienten mit einem objektiven Ansprechen signifikante Unterschiede zwischen der Chemotherapie und der Behandlung mit Atezolizumab hinsichtlich anderer patientenrelevanter Endpunkte, z. B. des Gesamtüberlebens nachweisen ließen.
- Symptomatik: Symptome wurden dann im Sinne der o. g. Definition als „schwerwiegend“ bewertet, wenn es in den korrespondierenden Verträglichkeitsendpunkten einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit einer oder mehrerer der folgenden UE-Kategorien gab:
  - UE des Grades 3 oder höher
  - Therapieabbruch wegen des UE
  - Schwerwiegende UE (SUE)

Gemäß dieser Vorgehensweise wurden folgende Endpunkte zur Morbidität für die Ableitung des Zusatznutzens als „schwerwiegend“ eingestuft:

- Dauer des Ansprechens
- QLQ-C30: Übelkeit/Erbrechen (aufgrund eines signifikanten Unterschieds im UE „Erbrechen“ Grad  $\geq 3$ )
- QLQ-C30: Obstipation (Verstopfung) (aufgrund eines signifikanten Unterschieds im UE „Obstipation“ Grad  $\geq 3$  und SUE)

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

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung des Global Health Status des EORTC QLQ-C30 (entsprechend einer Abnahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) und seiner Kategorien zeigte keine signifikanten Effekte zugunsten einer der beiden Behandlungen. Numerisch war die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der Krebsimmuntherapie durchgehend besser als unter der Chemotherapie mit Vinflunin (HR in allen Kategorien  $< 1$ ).

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

### ***Verträglichkeit***

Die statistischen Auswertungen zur Verträglichkeit der Therapie zeigten erhebliche Vorteile für die Behandlung mit Atezolizumab (V) gegenüber der Chemotherapie mit Vinflunin (V). In den Kategorien UE Grad  $\geq 3$ , UE Grad 4, SUE, und UE, die zum Behandlungsabbruch führten, Gesamt-UE sowie zahlreichen Einzelkategorien klinisch bedeutsamer UE zeigten sich signifikante, beträchtlich bis erhebliche Vorteile in der Ereigniszeitanalyse. Die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab wurde also deutlich besser vertragen, führte zu weniger Gefährdungen der Patienten durch Nebenwirkungen und musste seltener abgebrochen werden als die Chemotherapie mit Vinflunin.

Bei 141 Patienten (57,1%) des Atezolizumab-Arms und bei 164 Patienten (67,8%) des Vinflunin-Arms traten UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf. Die HR der Ereigniszeitanalyse [95%-KI] liegt bei 0,57 [0,45; 0,72] mit  $p < 0,0001$ , ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab.

Lebensbedrohliche UE des Grades 4 traten bei 26 Patienten (10,5%) des Atezolizumab-Arms und bei 69 Patienten (28,5%) des Vinflunin-Arms auf. In der Ereigniszeitanalyse zeigt der Vergleich der Behandlungsgruppen einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,30 [0,19; 0,47],  $p < 0,0001$ ).

Bei je zehn Patienten des Atezolizumab-Arms (4,0%) und des Vinflunin-Arms (4,1%) wurden UE des Grades 5 beobachtet. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des UE vom Grad 5 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR [95%-KI]: 0,89 [0,37; 2,14],  $p = 0,79$ ).

SUE traten bei 102 Patienten (41,3%) des Atezolizumab-Arms und bei 130 Patienten (53,7%) des Vinflunin-Arms auf. In der Ereigniszeitanalyse besteht ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,58 [0,45; 0,76],  $p < 0,0001$ ).

Behandlungsabbrüche aufgrund UE traten bei 22 Patienten (8,9%) des Atezolizumab-Arms und bei 38 Patienten (15,7%) des Vinflunin-Arms auf. In der Ereigniszeitanalyse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,45 [0,26; 0,76],  $p < 0,01$ ).

Bei 235 Patienten (95,1%) des Atezolizumab- und bei 238 Patienten (98,3%) des Vinflunin-Arms traten UE auf. Die HR der Ereigniszeitanalyse [95%-KI] liegt bei 0,54 [0,45; 0,65] mit  $p < 0,0001$  und zeigt somit einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab.

*UE, bei denen zwischen Atezolizumab und Vinflunin ein Unterschied  $\geq 5\%$  besteht*

Eine statistische Signifikanz in der Ereigniszeitanalyse wurde bei folgenden UE mit einem Unterschied von  $\geq 5\%$  zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Atezolizumab festgestellt:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:  
Anämie (Blutarmut), febrile Neutropenie, Neutropenie
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:  
Abdominalschmerz, Obstipation (Verstopfung), Übelkeit
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:  
Asthenie, Mukositis (Schleimhautentzündung)
- Untersuchungen:  
Neutrophilenzahl erniedrigt
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:  
Alopezie (Haarausfall)

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

- Untersuchungen:  
Erhöhung von Kreatinin im Blut
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:  
Ausschlag, Pruritus (Juckreiz)

Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wurden Verträglichkeitsendpunkte dann als „schwerwiegend“ nach § 4 Absatz 13 AMG und 4. Kapitel § 26 Absatz 1 sowie 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO eingestuft, wenn es neben einem signifikanten Unterschied in der

Ereigniszeitanalyse zusätzlich einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit einer oder mehrerer der folgenden UE-Kategorien gab:

- UE des Grades 3 oder höher
- Therapieabbruch wegen des UE
- Schwerwiegende UE (SUE)

Gemäß der zuvor erläuterten Vorgehensweise wurden folgende Verträglichkeitsendpunkte für die Ableitung des Zusatznutzens als „schwerwiegend“ nach § 4 Absatz 13 AMG und 4. Kapitel § 26 Absatz 1 sowie 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO eingestuft:

- Patienten mit UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$
- Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 4
- Patienten mit SUE
- Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE
- Febrile Neutropenie und Neutropenie (aufgrund eines signifikanten Unterschieds im UE Grad  $\geq 3$  und SUE)
- Obstipation (Verstopfung) (aufgrund eines signifikanten Unterschieds im UE Grad  $\geq 3$  und SUE)
- Schleimhautentzündung (aufgrund eines signifikanten Unterschieds im UE Grad  $\geq 3$ )

Die typischen Krebsimmuntherapie-vermittelten Nebenwirkungen wurden sehr selten beobachtet und wegen der geringen Fallzahlen nicht in den statistischen Vergleich eingeschlossen.

In der Gesamtschau bestätigten die Auswertungen zur Sensitivitätsanalyse von Atezolizumab (G) gegenüber Chemotherapie (G) die Ergebnisse der Hauptanalyse.

In der Studie IMvigor211 traten keine neuen, bislang nicht bekannten, Nebenwirkungen aufgetreten. Insgesamt entsprechen die unter der Behandlung mit Atezolizumab in dieser Studie aufgetretenen UE dem bekannt guten Verträglichkeitsprofil des Wirkstoffs.

### ***Endpunkte ohne signifikante Unterschiede***

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



Mortalität:

- Gesamtüberleben in der stratifizierten Auswertung von Atezolizumab gegenüber Vinflunin

Morbidität:

- Progressionsfreies Überleben
- Objektive Ansprechrates
- EORTC QLQ-C30 Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung für Schmerz, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Diarrhoe

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

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

Verträglichkeit:

- Patienten mit UE Grad 3 und Grad 5, Patienten mit Rückenschmerzen und Hämaturie bei UE mit Unterschied  $\geq 5\%$  zwischen den Behandlungsgruppen

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Ergebnisse aus der RCT IMvigor211 mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der zVT Vinflunin (Datenschnitt: 13. März 2017)

Endpunkt	Atezolizumab(V) n/N (%) oder Median [95%-KI]	Vinflunin(V) n/N (%) oder Median [95%-KI]	Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) Hazard Ratio (HR) [95%-KI] p-Wert
<b>Mortalität<sup>a</sup></b>			
Gesamtüberleben <sup>b</sup>	178/252 (70,6%) 9,2 Monate [7,9;10,4]	184/250 (73,6%) 8,3 Monate [6,9;9,6]	0,97 [0,78; 1,19], p=0,7519
<b>Morbidität: Tumoransprechen<sup>a</sup></b>			
Objektive Ansprechrates <sup>c</sup>	31/248 (12,5%)	40/247 (16,2%)	0,69 [0,45; 1,05], p=0,0862
Dauer des Ansprechens	15,9 Monate [9,9; n.b.]	8,3 Monate [6,2; 13,2]	0,43 [0,21; 0,87], p=0,0161
Gesamtüberleben von Patienten mit objektivem Ansprechen	n.b. [n.b; n.b.]	21,8 [16,3; n.b.]	0,25 [0,08; 0,79] p=0,0118
<b>Morbidität: Symptomatik<sup>a</sup></b> Instrument: EORTC QLQ-C30, Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (MID)			
Fatigue (Erschöpfung)	172/238 (72,3%)	166/230 (72,2%)	0,80 [0,64; 0,99994],

Endpunkt	Atezolizumab(V) n/N (%) oder Median [95%-KI]	Vinflunin(V) n/N (%) oder Median [95%-KI]	Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) Hazard Ratio (HR) [95%-KI] p-Wert
			p=0,0496
Obstipation (Verstopfung)	113/238 (47,5%)	112/228 (49,1%)	0,73 [0,55; 0,96], p=0,0226
Schlaflosigkeit	115/238 (48,3%)	117/230 (50,9%)	0,74 [0,56; 0,96], p=0,0256
Übelkeit, Erbrechen	111/238 (46,6%)	111/230 (48,3%)	0,74 [0,56; 0,97], p=0,0307
<b>Verträglichkeit<sup>d</sup></b>			
Patienten mit UE	235 (95,1%)	238 (98,3%)	0,54 [0,45; 0,65], p=0,0001
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad ≥3	141 (57,1%)	164 (67,8%)	0,57 [0,45; 0,72], p<0,0001
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 4	26 (10,5%)	69 (28,5%)	0,30 [0,19; 0,47], p<0,0001
Patienten mit SUE	102 (41,3%)	130 (53,7%)	0,58 [0,45; 0,76], p<0,0001
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	22 (8,9%)	38 (15,7%)	0,45 [0,26; 0,76], p=0,0031
<u>UE mit einer Inzidenz von ≥5% in einem Studienarm und einem Unterschied ≥5% zwischen den Behandlungsgruppen</u>			
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			
Anämie	49 (19,8%)	83 (34,3%)	0,46 [0,32; 0,66], p<0,0001
Febrile Neutropenie	1 (0,4%)	21 (8,7%)	0,04 [0,01; 0,31], p=0,0020
Neutropenie	1 (0,4%)	46 (19,0%)	0,02 [0; 0,12], p<0,0001
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>			
Abdominalschmerz	23 (9,3%)	49 (20,2%)	0,39 [0,24; 0,64], p=0,0002
Obstipation (Verstopfung)	63 (25,5%)	136 (56,2%)	0,28 [0,21; 0,38], p<0,0001
Übelkeit	56 (22,7%)	98 (40,5%)	0,43 [0,31; 0,60], p<0,0001
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>			
Asthenie	61 (24,7%)	76 (31,4%)	0,64 [0,46; 0,90], p=0,0105
Schleimhautentzündung	12 (4,9%)	35 (14,5%)	0,28 [0,15; 0,55],

Endpunkt	Atezolizumab(V) n/N (%) oder Median [95%-KI]	Vinflunin(V) n/N (%) oder Median [95%-KI]	Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) Hazard Ratio (HR) [95%-KI] p-Wert
			p=0,0002
<i>Untersuchungen</i>			
Kreatinin im Blut erhöht	22 (8,9%)	7 (2,9%)	2,46 [1,04; 5,79], p=0,0401
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0%)	18 (7,4%)	n. b. <sup>c</sup>
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>			
Ausschlag	33 (13,4%)	10 (4,1%)	2,75 [1,35; 5,61], p=0,0053
Pruritus	34 (13,8%)	9 (3,7%)	3,15 [1,51; 6,60], p=0,0023
Alopezie (Haarausfall)	0 (0%)	36 (14,9%)	n. b. <sup>c</sup>
<p><sup>a</sup> Stratifizierte Analyse: Stratifikationsfaktoren: IC PD-L1-Status nach HistoGeneX/Lebermetastasen/Anzahl der Risikofaktoren</p> <p><sup>b</sup> Statistisch signifikanter Effekt Atezolizumabs gegenüber der Chemotherapie in der Gesamtpopulation: Atezolizumab Median [95%-KI] 8,6 Monate [7,8;9,6]; Chemotherapie-Arm Median [95%-KI] 8,0 Monate [7,2;8,6]; HR<sup>1</sup>: 0,85 [95%-KI: 0,73; 0,99]; p=0,0378</p> <p><sup>c</sup> Relatives Risiko</p> <p><sup>d</sup> Unstratifizierte Analyse</p> <p><sup>e</sup> Effektschätzer und Konfidenzintervall können nicht berechnet werden, da im Prüfarm unter Behandlung mit Atezolizumab keine Events aufgetreten sind.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenz Intervall; MID: Minimal Important Difference; n. b.: nicht bestimmbar</p>			

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Nachweise zum Zusatznutzen basieren auf der Studie IMvigor211. Als Grundlage für den Nachweis des Zusatznutzens in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dient die primäre Analyse von Atezolizumab (V) gegenüber Vinflunin (V) in der Vinflunin-stratifizierten Subgruppe mit 502 Patienten. Die Ergebnisse des Zusatznutzens auf Endpunktebene zu Endpunkten mit bewertungsrelevanten Unterschieden zwischen den Armen sind in Tabelle 4-3 dargestellt.

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis einer einzelnen pivotalen Studie des Evidenzgrads 1b. Deren Bewertung ergibt die Aussagesicherheit „Hinweis“.

Wichtige Therapieziele für onkologische Patienten in der palliativen Situation sind die Verlängerung des Gesamtüberlebens, die Reduktion tumorbedingter Symptome, der Erhalt der Lebensqualität und die Verlängerung der Zeit bis zum Progress. In der Domäne Gesamtüberleben zeigte die Behandlung mit Atezolizumab (V) in der stratifizierten Analyse

gegenüber Vinflunin (V) keinen signifikanten Vorteil. Im Unterschied dazu zeigte die Auswertung von Atezolizumab (G) gegenüber Chemotherapie (G) in der Gesamtpopulation von IMvigor211 einen statistisch signifikanten Vorteil für Atezolizumab. Der klinisch relevante Mehrwert der Behandlung mit Atezolizumab ließ sich daher nur gegenüber dem gesamten Chemotherapie-Arm, nicht aber in der stratifizierten Analyse gegenüber Vinflunin signifikant quantifizieren. In der Domäne gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich numerische, statistisch nicht signifikante Vorteile für Atezolizumab. In den Domänen Morbidität und Verträglichkeit zeigten sich in IMvigor211 statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie.

### ***Gesamtüberleben (Mortalität)***

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus IMvigor211, dass Atezolizumab für Patienten bezüglich des Gesamtüberlebens einen klinisch relevanten Mehrwert bietet, der sich nur gegenüber dem gesamten Chemotherapie-Arm signifikant quantifizieren lässt. Im Vergleich zur Gesamtpopulation von IMvigor211 lässt sich dieser Mehrwert als **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** quantifizieren, gegenüber der zVT Vinflunin ist der Zusatznutzen im Gesamtüberleben als **nicht quantifizierbar** einzustufen. Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz gegenüber Vinflunin liegt die Wahrscheinlichkeit für die Aussagesicherheit bei einem „**Anhaltspunkt**“.

### ***Morbidität***

#### *Tumoransprechen*

##### Dauer des Ansprechens

Das Ergebnis zum Endpunkt Dauer des Ansprechens entspricht einer deutlichen und patientenrelevanten Verlängerung der Zeit bis zum Progress oder Tod durch die Behandlung mit Atezolizumab im Vergleich zur zVT Vinflunin. Die mediane Zeit bis zum Progress oder Tod liegt unter der Behandlung mit Atezolizumab im Median bei 15,9 Monaten [95%-KI 9,9; n. b.], unter Vinflunin dagegen nur bei etwa der Hälfte (Median 8,3 Monate [95%-KI 6,2; 13,2]). Daraus ergibt sich eine statistisch signifikante HR von 0,43 ([0,21; 0,87], p=0,0161). Dieses Ergebnis ist besonders relevant, da es in der dritten bzw. vierten Therapielinie des UC kaum noch wirksame Therapieoptionen gibt. Die lange Dauer des Ansprechens von Atezolizumab ist somit an sich bereits ein relevantes Ergebnis und unmittelbar als therapie- und patientenrelevant einzuschätzen.

##### Gesamtüberleben von Patienten mit objektivem Ansprechen

Die Patientenrelevanz der Dauer des Ansprechens wird zusätzlich belegt in Form einer bedeutenden und klinisch relevanten, signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens innerhalb der Responderpopulation unter Behandlung mit Atezolizumab (HR 0,25 [0,08; 0,79]): Zum primären Datenschnitt war das mediane OS (ebenso wie das untere KI) für Atezolizumab noch nicht erreicht (Vinflunin: 21,8 Monate) und die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei über 80% (Vinflunin: Kein Patient mit 2-Jahresüberleben). Für dieses

Patientenkollektiv reduziert sich das Sterberisiko gegenüber einer Therapie mit Vinflunin also um 75%.

In Bezug auf die **Dauer des Ansprechens** liegt damit ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** und für das **Gesamtüberleben von Patienten mit objektivem Ansprechen** ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** vor.

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

Für vier der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Symptome liegen statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Atezolizumab vor.

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) ergab bei Betrachtung von vier Kategorien der Morbidität (Fatigue (Erschöpfung) [HR 0,80 (0,64; 0,99994),  $p=0,0496$ ], Obstipation (Verstopfung) [HR 0,73 (0,55; 0,96),  $p=0,0226$ ], Schlaflosigkeit [HR 0,74 (0,56; 0,96)],  $p=0,0256$ ] sowie Übelkeit/Erbrechen [HR 0,74 (0,56; 0,97),  $p=0,0307$ ]) einen signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Zwei der genannten Symptome (Übelkeit/Erbrechen und Obstipation (Verstopfung)) werden aufgrund signifikanter Unterschiede in den Therapiearmen bezüglich korrespondierender UE  $\geq 3$  und/oder SUE als schwerwiegend eingestuft.

In Bezug auf die **subjektiv erlebten Beschwerden** liegt damit ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** vor.

In der Gesamtschau der **Morbiditätsendpunkte** ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In Bezug auf die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ergibt sich aufgrund der zwar numerischen aber nicht signifikanten Vorteile von Atezolizumab **kein Zusatznutzen**.

#### *Verträglichkeit*

Die unter der Behandlung mit Atezolizumab in dieser Studie aufgetretenen UE entsprachen dem bekannten, guten Verträglichkeitsprofil des Wirkstoffs, das in klinischen Prüfungen an insgesamt 22.116 weltweit behandelten Patienten erhoben wurde. Es sind keine neuen, bislang nicht bekannten Nebenwirkungen aufgetreten [8].

Das im Vergleich zur zVT Vinflunin ausgesprochen gute Verträglichkeitsprofil von Atezolizumab zeigt sich in einer Vielzahl von signifikanten Vorteilen bei patientenrelevanten Endpunkten. Neben „UE“ und „SUE“ konnten insbesondere bei den wichtigen Verträglichkeitsendpunkten „UE vom Grad  $\geq 3$ “, „lebensbedrohliche Ereignisse vom Grad 4“ und „UE, die zum Behandlungsabbruch führen“ signifikante Vorteile zugunsten von Atezolizumab nachgewiesen werden. Diese Vorteile sind für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC in der zweiten bzw. dritten Therapielinie von sehr großer Bedeutung.

Ein geringerer Nutzen für die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie mit Vinflunin ergibt sich lediglich für „Kreatininerhöhung“ sowie „Ausschlag“ und „Pruritus“.

Zusammenfassend zeigt der Vergleich der Verträglichkeit von Atezolizumab gegenüber Vinflunin einen **erheblichen** Zusatznutzen bezüglich der UE des CTCAE-Grads  $\geq 3$  und der lebensbedrohlichen Grad 4, der schwerwiegenden UE, des Behandlungsabbruchs wegen eines UE sowie der UE febrile Neutropenie, Neutropenie und Obstipation (Verstopfung). Darüber hinaus ergibt sich ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für die Gesamtinzidenz von UE und die UE Abdominalschmerz, Übelkeit, Anämie, Schleimhautentzündung und Alopezie (Haarausfall). Für die Asthenie ergibt sich ein geringer Zusatznutzen.

Insgesamt ergibt sich in der **Domäne Verträglichkeit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab gegenüber der Therapie mit Vinflunin.

### **Abschließende Beurteilung des Zusatznutzens**

Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine „gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von § 2 Absatz 3) vorliegt.

Das Gesamtüberleben war in der Studie IMvigor211 in der Gesamtpopulation gegenüber der Chemotherapie signifikant verlängert. Gegenüber der zVT Vinflunin zeigte sich lediglich ein numerischer, jedoch nicht signifikanter Überlebensvorteil von über 9,2 zu 8,3 Monaten. Darüber hinaus wurde ein langanhaltendes Ansprechen (mit erheblich verlängertem OS in der Responderpopulation), eine Verbesserung von Symptomen sowie eine deutliche Reduktion von relevanten Nebenwirkungen durch Atezolizumab gezeigt.

**In der Gesamtschau** wird für Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Atezolizumab gegenüber der zVT Vinflunin abgeleitet.

Tabelle 4-3. Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit bewertungsrelevanten Unterschieden zwischen den Armen) aus IMvigor211 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) Hazard Ratio (HR) [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Endpunktkategorie Mortalität <sup>a</sup>		
Gesamtüberleben	0,97 [0,78; 1,19] p=0,75	Nicht quantifizierbar <sup>b</sup>
Endpunktkategorie Morbidität-Tumoransprechen <sup>a</sup>		
Objektive Ansprechrates <sup>c</sup>	0,69 [0,45; 1,05] p=0,0862	Kein Zusatznutzen
Dauer des Ansprechens	0,43 [0,21; 0,87] p=0,0161	Beträchtlich
Gesamtüberleben von Patienten mit objektivem Ansprechen	0,25 [0,08; 0,79] p=0,0118	Erheblich
Endpunktkategorie Morbidität-Symptomatik <sup>a</sup> Instrument: EORTC QLQ-C30, Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (MID)		
Obstipation (Verstopfung)	0,73 [0,55; 0,96] p=0,0226	Gering
Fatigue (Erschöpfung)	0,80 [0,64; 0,99994] p=0,0496	Kein Zusatznutzen
Übelkeit, Erbrechen	0,74 [0,56; 0,97] p=0,0307	Gering
Schlaflosigkeit	0,74 [0,56; 0,96] p=0,0256	Kein Zusatznutzen
Endpunktkategorie Verträglichkeit – signifikante Unterschiede <sup>d</sup>		
Patienten mit UE	0,54 [0,45; 0,65] p<0,0001	Beträchtlich
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad $\geq 3$	0,57 [0,45; 0,72] p<0,0001	Erheblich
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 4	0,30 [0,19; 0,47] p<0,0001	Erheblich
Patienten mit SUE	0,58 [0,45; 0,76] p<0,0001	Erheblich
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	0,45 [0,26; 0,76] p=0,0031	Erheblich
UE mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ in einem Studienarm und einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	0,46 [0,32; 0,66] p<0,0001	Beträchtlich
Febrile Neutropenie	0,04 [0,01; 0,31]	Erheblich

Endpunkt	Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) Hazard Ratio (HR) [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
	p=0,0020	
Neutropenie	0,02 [0; 0,12] p<0,0001	Erheblich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Abdominalschmerz	0,39 [0,24; 0,64] p=0,0002	Beträchtlich
Obstipation (Verstopfung)	0,28 [0,21; 0,38] p<0,0001	Erheblich
Übelkeit	0,43 [0,31; 0,60] p<0,0001	Beträchtlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Asthenie	0,64 [0,46; 0,90] p=0,0105	Gering
Schleimhautentzündung	0,28 [0,15; 0,55] p=0,0002	Erheblich
Untersuchungen		
Kreatinin im Blut erhöht	2,46 [1,04; 5,79] p=0,0401	Geringerer Nutzen
Neutrophilenzahl erniedrigt	Nicht bestimmbar <sup>e</sup>	Erheblich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Ausschlag	2,75 [1,35; 5,61] p=0,0053	Geringerer Nutzen
Pruritus	3,15 [1,51; 6,60] p=0,0023	Geringerer Nutzen
Alopezie (Haarausfall)	Nicht bestimmbar <sup>e</sup>	Beträchtlich
<sup>a</sup> Stratifizierte Analyse: Stratifikationsfaktoren: IC PD-L1-Status nach HistoGeneX/Lebermetastasen/Anzahl der Risikofaktoren <sup>b</sup> Statistisch signifikanter Effekt Atezolizumabs gegenüber der Chemotherapie in der Gesamtpopulation: Atezolizumab Median [95%-KI] 8,6 Monate [7,8; 9,6]; Chemotherapie-Arm Median [95%-KI] 8,0 Monate [7,2; 8,6]; HR: 0,85 [95%-KI: 0,73; 0,99]; p=0,0378 <sup>c</sup> Relatives Risiko <sup>d</sup> Unstratifizierte Analyse <sup>e</sup> Effektschätzer und Konfidenzintervall können nicht berechnet werden, da im Prüfarm unter Behandlung mit Atezolizumab keine Events aufgetreten sind. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenz Intervall; MID: Minimal Important Difference; n. b.: nicht bestimmbar		



## 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.*

Besteht für die Behandlung mit Atezolizumab bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zu der zVT Vinflunin?

#### **Patientenpopulation**

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie.

#### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Atezolizumab als Monotherapie gemäß deutschem Zulassungsstatus im Indikationsgebiet UC. Für die Nutzenbewertung werden Studien verwendet, in denen Atezolizumab als Monotherapie gemäß den Angaben in der Fachinformation (1.200 mg, einmal alle drei Wochen intravenös) verabreicht wurde.

#### **Vergleichstherapie**

Wie in Modul 3 (Abschnitt 3.1) beschrieben, ist Vinflunin die für das vorliegende Dossier festgelegte zVT. In der Studie IMvigor211 wurde Atezolizumab gegenüber Chemotherapie

(Vinflunin und Taxane) getestet. Noch vor der Randomisierung wurde die geplante Behandlungsmethode (Vinflunin oder Taxane) durch den Prüfarzt für alle 931 Patienten festgelegt. Dadurch wurde eine Stratifizierung bezüglich Vinflunin und Taxanen vorgenommen. Erst danach wurden die Patienten auf Atezolizumab oder Chemotherapie randomisiert. In der Kontrollgruppe entspricht die Stratifizierung der tatsächlichen Behandlung mit Vinflunin oder Taxanen. Im Atezolizumab-Behandlungsarm entstehen somit auch zwei Stratifikationsgruppen: Die auf Vinflunin stratifizierten Patienten und die auf Taxane stratifizierten Patienten. Dies stellt sicher, dass auch für den Subgruppenvergleich Atezolizumab gegen Vinflunin eine valide Randomisierung gegeben ist und das ITT-Prinzip gilt. In diesem Dossier werden die Behandlungsarme der Gesamtpopulation als Atezolizumab (G) und Chemotherapie (G) bezeichnet. Die für dieses Dossier relevante Population der auf Vinflunin stratifizierten Patienten wird Vinflunin-stratifizierte Population genannt und deren Behandlungsarme als Atezolizumab (V) und Vinflunin (V) bezeichnet.

### Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Nutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, wenn eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird.

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

### Studientypen

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

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

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

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur*

*Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

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

- **Patientenpopulation:** Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie
- **Intervention:** Einsatz des Wirkstoffes Atezolizumab als Monotherapie gemäß deutschem Zulassungsstatus im Indikationsgebiet UC
- **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Einsatz des Wirkstoffes Vinflunin (entsprechend G-BA-Niederschrift zum Beratungsgespräch)
- **Patientenrelevante Endpunkte:** Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 Verfo des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen in folgenden Dimensionen Bezug genommen werden:
  - Mortalität
  - Morbidität
  - Lebensqualität
  - Verträglichkeit
- **Studientyp:** Randomisierte kontrollierte klinische Studien
- **Publikationstyp:** Verfügbarkeit von Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopse oder Studienbericht verfügbar; Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen
- **Sprache:** Es wurden nur Publikationen in folgenden Sprachen berücksichtigt: Deutsch, Englisch, Französisch, Italienisch, Spanisch
- **Studiendauer:** Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen. Da die Behandlung mit Atezolizumab laut Fachinformation bis zum Verlust des klinischen Nutzens erfolgt, werden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen.

Die folgende Tabelle 4-4 gibt die Einschlusskriterien für die Studiaauswahl wieder. Eine Studie wurde ausgeschlossen, wenn eines der Einschlusskriterien verletzt wurde (entsprechend Ausschlusskriterium).

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien (für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche)

		<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie	A1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Karzinome oder Stadien</li> <li>• Patienten &lt;18 Jahre</li> <li>• Patienten ohne vorherige platinbasierte Chemotherapie</li> </ul>
Intervention	E2	Atezolizumab gemäß deutschem Zulassungsstatus im Indikationsgebiet UC	A2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Interventionen</li> <li>• Nicht zulassungskonforme Anwendung des Wirkstoffs</li> </ul>
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Vinflunin*	A3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Interventionen</li> <li>• Nicht zulassungskonforme Anwendung des Wirkstoffs</li> </ul>
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	A5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Studien, die keine RCT sind</li> <li>• Tierexperimentelle Studien</li> <li>• Case Reports/Fallserien</li> <li>• Präklinische Studien</li> </ul>
Publikationstyp	E6	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen</li> <li>• Review Artikel</li> <li>• Conference Abstracts, Poster, Studienregister-eintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind</li> </ul>
Sprache	E7	D, E, FR, SP, IT	A7	Andere Sprachen
Studiendauer	E8	Keine Einschränkung		
*nach Festlegung zVT des G-BA				

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Um RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gegenständlichen Indikation zu identifizieren, wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und Embase, sowie in den Datenbanken der Cochrane Library durchgeführt.

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

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

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search

Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer 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 Recherchen für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden den Vorgaben entsprechend in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), [ICTRP Search Portal](http://ictrp.org), [EU ClinicalTrials Register](http://euclinicaltrialsregister.eu) und [PharmNet.Bund](http://pharmnet.bund.de) durchgeführt.

Es wurden jeweils zunächst alle bekannten Synonyme und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels einzeln gesucht und die Trefferzahlen dokumentiert. Abschließend wurden nur die Begriffe, welche Treffer erzielten, miteinander kombiniert und die jeweiligen Ergebnisse exportiert. Alle Recherchen wurden, soweit möglich, über die jeweilige Basic Search durchgeführt und es wurden keine weiteren Einschränkungen in den Datenbanken vorgenommen. Da die Suchoberfläche von [PharmNet.Bund](http://pharmnet.bund.de) nicht genügend Felder bietet, um die vollständige Suchstrategie auf einmal auszuführen, wurden in diesem Fall mehrere Recherchen durchgeführt und die Ergebnisse abschließend miteinander abgeglichen, um Duplikate zu eliminieren. Aus den exportierten Ergebnissen wurden anschließend die Studien gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

#### **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 systematischen Literaturrecherchen identifizierten Publikationen wurden jeweils zunächst um Dubletten bereinigt. Die Beurteilung der Relevanz erfolgte zunächst, soweit möglich, anhand der Titel und/oder Abstracts. Treffer, die aufgrund der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft wurden, wurden

ausgeschlossen. Arbeiten, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand der Titel/Abstracts nicht möglich war, wurden im Volltext begutachtet und die Ausschlussgründe entsprechend dokumentiert (Anhang 4-C). Der gesamte Auswahlprozess wurde jeweils von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Bei der Suche in Studienregistern wurde jeder Registereintrag ebenfalls unabhängig von zwei Reviewern beurteilt und ein Konsens gefunden.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als



„niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

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

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials**

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA [5] zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Januar 2017 werden dabei folgende Aspekte bewertet:

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

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

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

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

<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.

Die Darstellung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studie erfolgt auf Basis der Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) - Statements, sowie der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart (siehe Anhang 4-E).

In den Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements werden die folgenden Inhalte adressiert:

▪ Studienziel	Item 2b
▪ Studiendesign	Items 3a, 3b
▪ Probanden/Patienten	Items 4a, 4b
▪ Interventionen	Item 5
▪ Zielkriterien	Items 6a, 6b
▪ Fallzahl	Items 7a, 7b
▪ Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Items 8a, 8b
▪ Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge	Item 9
▪ Randomisierung, Durchführung	Item 10
▪ Verblindung	Items 11a, 11b
▪ Statistische Methoden	Items 12a, 12b
▪ Patientenfluss	Items 13a, 13b
▪ Aufnahme/Rekrutierung	Items 14a, 14b

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

### **Patientencharakteristika**

Abschnitt 4.3.1.2.1 beschreibt die Patientencharakteristika der in die Zulassungsstudie IMvigor211 eingeschlossenen Patienten. Die Beschreibung der Patientencharakteristika umfasst:

#### 1) Demografische und allgemeine Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Region
- Raucherstatus
- Gewicht

#### 2) Krankheitscharakteristika

- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)
- Zeit seit vorangegangener Chemotherapie <3 Monate
- Hämoglobin <10 g/dl
- Lebermetastasen
- Viszerale Beteiligung
- Anzahl der prognostischen Risikofaktoren
- Anzahl der Bellmunt Risikofaktoren
- Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) IC Expressionsstatus

### **Auswahl und Patientenrelevanz der dargestellten Endpunkte**

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

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Dies entspricht der Definition dieses Endpunktes in den Leitlinien für onkologische Studien der Zulassungsbehörden (Definition Europäische Arzneimittel-Agentur [EMA] und Food and Drug Administration [FDA]) [10, 11]. Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts noch am Leben waren, wurde zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patient nachweislich am Leben war. Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, zu denen nach Baseline keine Überlebensdaten vorlagen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung plus

einen Tag zensiert. Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen und war der primäre Endpunkt in der Zulassungsstudie IMvigor211 für das in diesem Dossier beschriebene Anwendungsgebiet. Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie dem fortgeschrittenen bzw. metastasierten UC ohne Perspektive auf Heilung. Die eindeutige Definition und Dokumentation sowie die implizierte Risiko/Nutzen-Abwägung dieses Endpunktes führen dazu, dass das Gesamtüberleben bei onkologischen Erkrankungen als zuverlässiger Endpunkt anerkannt wird [10-12]. Im Dossier werden jeweils sowohl der relative Schätzer Hazard Ratio (HR) als auch das mediane Überleben in Monaten dargestellt.

### ***Morbidität: Progressionsfreies Überleben***

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

### ***Morbidität: Tumoransprechen***

Grundsätzlich wurde als Parameter für die Hauptanalyse des Tumoransprechens jeweils das (als explorativer Endpunkt präspezifizierte) durch mindestens eine Folgeuntersuchung bestätigte objektive Ansprechen nach RECIST v1.1 verwendet. Dies trägt zum einen der Tatsache Rechnung, dass die Beurteilung des Ansprechens aufgrund des Wirkmechanismus einer Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab, wie bereits unter dem Punkt PFS beschrieben, erschwert ist. Damit ist das bestätigte Ansprechen als robusterer Indikator für eine antitumoröse Wirkung der Behandlung mit Atezolizumab anzusehen.

### ***Objektive Ansprechrates***

Die objektive Ansprechrates ist definiert als vollständiges oder partielles Tumoransprechen, und die Beurteilung erfolgte durch den Prüfarzt mittels RECIST v1.1. Patienten, die diesen Kriterien nicht entsprachen, und Patienten, für die nach Baseline keine Tumorbeurteilung durchgeführt wurde, wurden als Non-Responder gewertet. Da der Erhebung des Tumoransprechens die Messung der Veränderung der Tumorlast zugrunde liegt, wird über diesen Endpunkt die direkte Wirksamkeit der zu bewertenden Intervention ermittelt [11]. Die

Erhebung der objektiven Ansprechrates zur Beurteilung des Tumoransprechens ist in der Onkologie ein verbreitetes und etabliertes Vorgehen [13, 15]. Die FDA akzeptiert die objektive Ansprechrates als validen Wirksamkeitsendpunkt und zieht diesen zur Erteilung der Zulassung heran [11, 16]. Allerdings kann der Wirkmechanismus einer Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab, wie bereits unter dem Punkt Morbidität (Progressionsfreies Überleben) beschrieben, zu speziellen Ansprechmustern führen, zum Beispiel verzögertem Tumoransprechen oder Pseudoprogression, was eine Beurteilung erschwert.

Es ist davon auszugehen, dass ein gutes Therapieansprechen und die damit einhergehende Verringerung der Tumormasse, die durch die objektive Ansprechrates abgebildet werden, zumindest indirekt einen positiven Einfluss auf die Symptomatik haben; daher ist das Ansprechen des Tumors auf die Therapie und die Dauer des Ansprechens in vielen Indikationen (auch beim UC) ein wichtiges Kriterium für die Wirksamkeit einer Therapie [17]. Anders als das Gesamtüberleben ist das Ansprechen des Tumors direkte Folge der aktuellen Behandlung und wird nicht durch spätere Therapielinien oder externe Faktoren verfälscht. Der Nutzen für den Patienten kann in der Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome oder im Hinauszögern von Folgetherapien mit zusätzlichen Nebenwirkungen liegen. Des Weiteren wird die Stabilisierung des Tumors von den Patienten als positiv empfunden [18].

#### *Dauer des Ansprechens*

Die Dauer des Ansprechens wurde nur für die Patienten berechnet, die ein objektives Ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen) aufwiesen. Sie ist definiert als Zeit zwischen dem ersten Auftreten eines nachgewiesenen objektiven Ansprechens (vollständiges oder partielles Ansprechen) und einer Krankheitsprogression nach RECIST v1.1 oder dem Tod durch jegliche Ursache. Für Patienten, die noch am Leben waren und nach dem Erreichen eines Ansprechens keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurde die Dauer des Ansprechens auf den Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor dem Datenschnitt zensiert. Falls nach dem ersten Erreichen eines objektiven Ansprechens keine Tumorbeurteilung erfolgte, wurde die Dauer des Ansprechens auf den Zeitpunkt des ersten Erreichens eines vollständigen oder partiellen Ansprechens plus einen Tag zensiert.

Für Roche stellen die objektive Ansprechrates sowie die Dauer des Tumoransprechens zwei eigenständige, patientenrelevante Endpunkte für Morbidität dar. In der palliativen Situation ist das Ansprechen für den Patienten direkt fassbar und wirkt sich positiv auf seine Lebensqualität aus [19-21].

#### *Gesamtüberleben bei Patienten mit objektivem Ansprechen*

In der Subgruppe der Patienten mit objektivem Ansprechen nach Chemotherapie bzw. Behandlung mit Atezolizumab wurde das Gesamtüberleben analysiert um zu zeigen, dass diese Patienten tatsächlich ein längeres Gesamtüberleben haben. Somit ist die Dauer des Ansprechens als patientenrelevant einzustufen.

Hierbei wurde für die Dauer des Ansprechens die gleiche Einstufung zur Bewertung des Zusatznutzens vorgenommen, wie für schwerwiegende Symptome nach § 4 Absatz 13 AMG und 4. Kapitel § 26 Absatz 1 sowie 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO.

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

Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Symptomen von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten [22]. Der validierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 erfasst neben der symptomatischen Morbidität, die bei Krebspatienten auftritt, auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Instrument beinhaltet insgesamt 30 Fragen in Form von Multi-Item-Skalen wie auch Einzel-Items, die separat ausgewertet werden und in folgende Module untergliedert sind [22-24]:

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

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

Die einzelnen Items des EORTC QLQ-C30 werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome [24]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Die minimale Differenz (Minimal Important Difference, MID), ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte [25].

Unter einer Krebstherapie kann es zur Verschlechterung von Symptomen kommen. Das ist insbesondere in einem palliativen Setting wie dem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC der Fall. Metastasen des UC treten vor allem in der Leber, der Lunge und den Knochen auf [26]. Solche Metastasen können ein breites Spektrum an Symptomen verursachen. Symptome wie Schmerzen, Fatigue (Erschöpfung) und Appetitlosigkeit können ein Resultat des Auftretens von Metastasen sein, aber auch die allgemeine Beeinträchtigung des Patienten durch die fortgeschrittene Tumorerkrankung bzw. die Therapie oder die psychische Reaktion darauf widerspiegeln. Die gastrointestinale Symptomatik, die sich durch Nausea (Übelkeit), Vomiting (Erbrechen), Diarrhoe (Durchfall) oder Verstopfung zeigen kann, kann sowohl

Ausdruck einer therapiebedingten Symptomatik im Rahmen der onkologischen Therapie als auch einer Begleitmedikation wie z. B. einer Schmerzmedikation sein. Mit den drei Symptomskalen Fatigue (Erschöpfung), Schmerz sowie Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) sowie den fünf Einzel-Items Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe (Durchfall) des EORTC QLQ-C30 stehen validierte Skalen für die Messung der Symptomatik von Krebspatienten zur Verfügung. Sie werden daher in diesem Dossier der Morbidität zugeordnet. Dies wurde vom IQWiG in der Vergangenheit im Rahmen der frühen Nutzenbewertung mehrerer onkologischer Medikamente entsprechend gehandhabt [27, 28].

Symptome wurden im Sinne der Definition in § 4 Absatz 13 AMG und 4. Kapitel § 26 Absatz 1 sowie 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO dann als „schwerwiegend“ bewertet, wenn es in dem korrespondierenden Verträglichkeitsendpunkt einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit einer oder mehrerer der folgenden UE-Kategorien gab:

- UE des Grades 3 oder höher
- Therapieabbruch wegen des UE
- Schwerwiegende UE (SUE)

### ***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 [12]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten sollte durch eine Behandlung nicht verschlechtert, sondern im optimalen Fall verbessert werden [29], und in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst und operationalisiert werden [30, 31].

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde weiter oben bereits vorgestellt. Für die Erhebung der Lebensqualität wurden die Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität (2 Items) sowie die fünf Funktionsskalen für körperliche Funktion (5 Items), kognitive Funktion (2 Items), emotionale Funktion (4 Items), soziale Funktion (2 Items) und Rollenfunktion (2 Items) eingesetzt. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde häufig in onkologischen Studien angewandt [32] und ist hierfür validiert [33]. Er wurde auch in mehreren Studien in der Indikation UC [34-36] sowie in anderen onkologischen Indikationen [33, 37-40] 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 [24]. Die einzelnen Items des EORTC QLQ-C30 zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ihre entsprechende Bewertung sind bereits unter Morbidität dargestellt.



### **Verträglichkeit**

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 19.0 [41]) kodiert. Die Daten zu den UE wurden nach Häufigkeit und nach Schweregrad (National Cancer Institute CTCAE-Grad, Version 4.0 [42]), dargestellt. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE-Grad gezählt. 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. Leichte Abweichungen eines Laborparameters der Grade 1 oder 2 stellen nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar. Demgegenüber ist bei UE höherer Schweregrade (z. B. Grad  $\geq 3$  nach NCI-CTCAE-Kriterien), schwerwiegenden UE, und UE, die zum Therapieabbruch führen, in jedem Fall unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.

Es werden folgende Endpunkte dargestellt:

- Patienten mit UE
- Patienten mit UE vom Grad  $\geq 3$  inkl. der separaten Darstellung der Grade 3, 4 und 5
- Patienten mit SUE
- Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines UE
- Patienten mit immunvermittelten UE
- Patienten mit ausgewählten UE – weitere Untersuchungen

Verträglichkeitsendpunkte wurden als „schwerwiegend“ nach § 4 Absatz 13 AMG und 4. Kapitel § 26 Absatz 1 sowie 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO eingestuft, wenn es neben einem signifikanten Unterschied in der Ereigniszeitanalyse zusätzlich einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit einer oder mehrerer der folgenden UE-Kategorien gab:

- UE des Grades 3 oder höher
- Therapieabbruch wegen des UE
- Schwerwiegende UE (SUE)

### **Statistische Analyse**

Die für das vorliegende Dossier angefertigten Analysen basieren auf dem ITT-Prinzip. Patienten wurden dabei für die statistische Auswertung dem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet. Vinflunin ist die für das vorliegende Dossier festgelegte zVT. In der Studie IMvigor211 wurde Atezolizumab gegenüber Chemotherapie (Vinflunin und Taxane) getestet. Noch vor der Randomisierung wurde die geplante Behandlungsmethode (Vinflunin oder Taxane) durch den Prüfarzt für alle 931 Patienten festgelegt, dadurch wurde eine Stratifizierung bezüglich Vinflunin und Taxanen vorgenommen. Erst danach wurden die Patienten auf Atezolizumab oder Chemotherapie

randomisiert. In der Kontrollgruppe entspricht die Stratifizierung der tatsächlichen Behandlung mit Vinflunin oder Taxanen. Im Atezolizumab-Behandlungsarm entstehen somit auch zwei Stratifikationsgruppen: Die auf Vinflunin stratifizierten Patienten und die auf Taxane stratifizierten Patienten. Dies stellt sicher, dass auch für den Subgruppenvergleich Atezolizumab gegen Vinflunin eine valide Randomisierung gegeben ist und das ITT-Prinzip gilt.

Die Analysen für die Endpunkte zur Verträglichkeit beruhen auf der Safety-Population, d. h. alle Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation. Für diese Auswertungen wurden die Patienten derjenigen Behandlung zugeordnet, die sie tatsächlich erhielten (as treated).

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, zugehöriges zweiseitiges 95%-KI, und zumeist mit p-Werten dargestellt. Obwohl die Vielzahl an Analysen ein multiples Testproblem darstellt, wurden keine Methoden zur Adjustierung für multiples Testen angewendet.

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

#### *Analyse von Ereigniszeiten*

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

Die Berechnungen wurden in SAS v9.4 mit Hilfe der Prozeduren PHREG und LIFETEST vorgenommen. Zur grafischen Veranschaulichung wurden Kaplan-Meier-Kurven angefertigt. Zusätzlich wurde der Median sowie das zugehörige zweiseitige 95%-KI präsentiert. Zur Konstruktion der 95%-KI des medianen Gesamtüberlebens wurde die Brookmeyer-Crowley-Methode verwendet.

### *Analyse binärer Endpunkte*

Zum Vergleich binärer Endpunkte wurden relative und absolute Effektmaße (Relatives Risiko, Odds Ratio, Risikodifferenz) und die zugehörigen zweiseitigen 95%-KI mit der SAS-Prozedur GENMOD berechnet und dargestellt. Für das Relative Risiko wurde ein log-binomiales Regressionsmodell verwendet (link=log), für das Odds Ratio ein logistisches Regressionsmodell (link=logit) und für die Risikodifferenz ein binomiales Regressionsmodell (link=identity). Bei den stratifizierten Berechnungen wurden zusätzlich noch die Stratifizierungsvariablen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) in das Modell mit aufgenommen. Ein Wald-Test wurde jeweils für das relative Risiko durchgeführt. Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen werden diese Endpunkte (mit Ausnahme des Tumoransprechens) jedoch nur als supportiv betrachtet. Die Interpretation erfolgt anhand der oben beschriebenen Analyse der Ereigniszeiten.

### *Analyse metrisch-skaliertes Endpunkte*

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

### *Analyse von Verträglichkeitsendpunkten*

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

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

### *Methodik der Interaktionstestberechnung in Subgruppenanalysen*

Für alle Subgruppen wurden in einem ersten Schritt Tests auf Interaktionen durchgeführt. Diese Tests wurden für die Time-to-event-Analysen in SAS v9.4 mit PROC PHREG durchgeführt. Dafür wurde ein Interaktionsterm (treatment\*subgroup) ins Modell eingefügt und ein Likelihood Ratio Test nach dem Modell ohne Interaktionsterms berechnet. Es wurden Typ 3-Tests mit der Option Likelihood Ratio Test spezifiziert. Die Methode zum Auflösen von Bindungen wurde mit „ties=discrete“ spezifiziert.

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

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

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

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

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da nur eine randomisierte Studie für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### **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.*

##### *Gesamtüberleben*

In den Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben wurde für die Analysepopulation Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) zusätzlich ein unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell berechnet. Für die Analysepopulation Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) wurde sowohl ein stratifiziertes als auch ein unstratifiziertes Modell berechnet.

##### *Progressionsfreies Überleben*

In den Sensitivitätsanalysen zum progressionsfreien Überleben wurde für die Analysepopulation Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) zusätzlich ein unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell angewandt. Für die Analysepopulation Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) wurden sowohl ein stratifiziertes als auch ein unstratifiziertes Modell berechnet.

##### *Tumoransprechen*

In den Sensitivitätsanalysen zum Tumoransprechen wurde für die Analysepopulation Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) zusätzlich der Behandlungseffekt im bestätigten objektiven Ansprechen mittels unstratifizierter Odds Ratio (OR) und Relativem Risiko (RR) sowie der absoluten Risikodifferenz (ARD) dargestellt. Des Weiteren wurde der Behandlungseffekt im nicht bestätigten objektiven Ansprechen mittels un-/stratifizierten OR und RR sowie der ARD dargestellt. Die Behandlungseffekte in der Dauer des Ansprechens

wurden für das bestätigte Ansprechen mit unstratifizierten Cox-Regressionsmodellen und beim unbestätigten Ansprechen mit un-/stratifizierten Cox-Regressionsmodellen analysiert. Für das Gesamtüberleben nach unbestätigtem objektivem Ansprechen wurde ein un-/stratifiziertes Modell berechnet.

Für die Analysepopulation Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) wurde der Behandlungseffekt im un-/bestätigten objektiven Ansprechen mittels un-/stratifizierten OR und RR sowie ARD dargestellt. Für Unterschiede in der Dauer des un-/bestätigten objektiven Ansprechens wurde sowohl ein stratifiziertes (Chemotherapie als zusätzlicher Stratifizierungsfaktor) als auch ein unstratifiziertes Modell berechnet. Für das Gesamtüberleben nach un-/ bestätigtem objektiven Ansprechen wurde ein un-/stratifiziertes Modell berechnet.

#### *Symptomatik und Lebensqualität*

In den Sensitivitätsanalysen zur Symptomatik und Lebensqualität wurde für die Analysepopulation Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell berechnet.

#### *Verträglichkeit*

In den Sensitivitätsanalysen zur Verträglichkeit wurde für die Analysepopulation Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) ein unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell und unstratifizierte RR und OR sowie ARD berechnet.

In allen Sensitivitätsanalysen waren die Stratifizierungsfaktoren in stratifizierten Cox-Regressionsmodellen die Art der Chemotherapie (ausschließlich im Vergleich von Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)), der PD-L1-IHC-Status, Lebermetastasen, und Anzahl der Risikofaktoren. Stratifizierte sowie unstratifizierte RR, OR und ARD wurden mit generalisierten linearen Modellen berechnet.

#### **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-Regressions- 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.*

Für die Endpunkte aller Domänen wurden Subgruppenanalysen nach verschiedenen Merkmalen durchgeführt und hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Behandlungseffekte beeinflussen, untersucht. Es wurden folgende Merkmale berücksichtigt:

- 1) Subgruppen aus der G-BA-Vorlage
  - Geschlecht
  - Alter
  - Krankheitsschwere (ECOG-PS)
  - Geografische Region
- 2) Präspezifizierte Stratifikationsmerkmale
  - PD-L1-Expressionsstatus
  - Zahl der Risikofaktoren nach Bellmunt et al. (2010) [43]
  - Lebermetastasen
- 3) Weitere potenziell relevante Faktoren
  - Hämoglobinspiegel
  - Ethnie
  - Viszerale Metastasen
  - Zeit seit letzter Chemotherapie

## Subgruppen aus der G-BA-Vorlage

- Geschlecht

Die Differenzierung des Faktors Geschlecht als Teil der Demografie erfolgte in der Studie IMvigor211 nach den Kategorien weiblich und männlich. Während bis ca. zum 25. Lebensjahr die Inzidenz des Urothelkarzinoms bei beiden Geschlechtern gleich (niedrig) ist, steigt sie danach bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter kontinuierlich an, wobei der Anstieg bei Männern stärker ausgeprägt ist [44]. Daher empfiehlt die S3-Leitlinie eine nach Alter und Geschlecht stratifizierte Betrachtung [17]. Entsprechend dieser Empfehlung wurde untersucht, ob das Geschlecht einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat. Geschlecht war eine im Studienprotokoll präspezifizierte Subgruppe für den Endpunkt Gesamtüberleben.

- Alter

Aufgrund der unterschiedlichen Prognose fordert die deutsche S3-Leitlinie eine altersbezogene Betrachtung der Patienten [17]. Das mittlere Erkrankungsalter von Patienten mit UC in Deutschland lag 2012 bei 73 bis 77 Jahren [44]. Insgesamt steigt das Risiko für ein Urothelkarzinom mit zunehmendem Alter. Aufgrund des medianen Erkrankungsalters wird die Subgruppe für den Faktor Alter mit den zwei Kategorien <75 Jahre und  $\geq 75$  Jahre ausgewertet. Alter war zudem eine im Studienprotokoll präspezifizierte Subgruppe (<65 Jahre und  $\geq 65$  Jahre) für den Endpunkt Gesamtüberleben. Da die Altersgruppe <75 /  $\geq 75$  Jahre für die Indikation Urothelkarzinom aufgrund des Erkrankungsalters eine medizinisch sinnvollere Altersgruppe darstellt, wurde diese im Dossier beschrieben.

- Krankheitsschwere (ECOG-PS)

Der Faktor Krankheitsschwere wird über den ECOG-PS abgedeckt. Der Allgemeinzustand gemessen anhand des ECOG-PS gilt als prognostischer Faktor beim Urothelkarzinom [43, 45-48], und Therapiealgorithmen differenzieren zwischen Patienten ohne bzw. wenigen Krankheitszeichen, bis hin zu bettlägerigen oder pflegebedürftigen Patienten. In der Studie IMvigor211 wurde der ECOG-PS bei Studieneinschluss gemessen. Die Differenzierung erfolgt nach den Stadien, welche die Skala zur Messung des ECOG-PS vorgibt. Die Einteilung des ECOG-PS erfolgte in 0 und 1. ECOG-PS 0 bedeutet, dass der Patient ohne oder mit nur sehr geringen Krankheitszeichen ohne Einschränkungen normal aktiv ist. ECOG-PS 1 bedeutet, dass der Patient in seiner körperlichen Aktivität leicht eingeschränkt ist, jedoch noch leichtere Arbeiten durchführen kann und noch eine ambulante Behandlung möglich ist [49]. Die ECOG-PS Stadien 0 und 1 werden in der Regel als guter Allgemeinzustand zusammengefasst, die Stadien 2 und mehr stehen für einen reduzierten Allgemeinzustand. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie hatten alle Patienten einen ECOG-PS von 0 oder 1 zu Studienbeginn. Der ECOG-PS war eine im Studienprotokoll präspezifizierte Subgruppe für den Endpunkt Gesamtüberleben.

- Geografische Region



Es erfolgt eine Subgruppenanalyse nach geografischen Regionen, wodurch der Einfluss eventuell unterschiedlicher Versorgungssituationen untersucht wird. Es wurden die Regionen Europa, Nordamerika sowie alle anderen Regionen, welche in einer Subgruppenausprägung zusammengefasst wurden, untersucht. Die Subgruppe geografische Region war im Studienprotokoll nicht präspezifiziert. Eine Subgruppenauswertung nach Ländern und Zentren wurde nicht vorgenommen. Dies ist in großen, internationalen und multizentrischen Studien nicht immer sinnvoll. Gründe, die auf ein Pooling der Zentren und Länder hindeuten, können folgende sein:

- Indikation – Bestimmte Indikationen (die ICH E9 [50] nennt hier explizit die Onkologie [Mortalitätsstudien])
- Zentren – Hoher Anteil kleiner Zentren (d. h. wenige Patienten). Diese liefern vielfach zufällige bzw. wenig belastbare Effekte
- Länder – Ist der Anteil der kleinen Zentren/Länder im Sinne von wenigen Patienten hoch, so macht ein Fokus auf diese keinen Sinn (ICH E9 [50]). Dies gilt insbesondere in bestimmten Indikationen, in denen es keine Anhaltspunkte dafür gibt, dass der Zentreffekt Einfluss auf die Primär- und Sekundärvariablen hat. Die ICH E9 erwähnt hier beispielhaft Mortalitätsstudien.

Speziell in Studien mit erwartungsgemäß kleinen Zentren, die überwiegend wenige Patienten pro Zentrum aufweisen, sollte deshalb ein Pooling von Zentren präspezifiziert werden und verblindet erfolgen. Die Regeln für ein Pooling sollten zum Ziel haben, Homogenität für wichtige Einflussfaktoren auf die Messung und das Ergebnis der Primärvariable zu erhalten (ICH E9). Ein Pooling von kleinen Zentren über verschiedene geografische oder politische Einheiten hinweg, bei gleichzeitiger Beibehaltung großer Zentren, ist deshalb nicht angebracht. Ein Pooling auf der Ebene geografische Region ist nicht nur in der ICH E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen so definiert sind, dass sie in sich hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren homogen sind.

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

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

Kategorie	Zentrum			Land			Region		
	n	%	% rand. Pat.	n	%	% rand. Pat.	n	%	% rand. Pat.
<b>Total</b>	131	100,0	100,00	27	100,0	100,0	3	100,0	100,0
<b>&lt;10 Pat./Arm</b>	131	100	100	21	77,8	33,5	1	33,3	3,2
<b>≥10 Pat./Arm</b>	0	0	0	6	22,2	65,5	2	66,7	96,8

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

Tabelle 4-5 macht deutlich, dass alle Patienten aus Zentren mit weniger als 10 Patienten pro Arm kommen. Auch auf der Ebene „Land“ kommen noch ein Drittel der Patienten aus Ländern mit weniger als 10 Patienten in einem der beiden Arme. Erst auf der Ebene „Region“ kommt der Großteil der Patienten aus einer Einheit mit mehr als 10 Patienten in beiden Armen. Nur die Ebene „Region“ bietet somit eine Unterteilung mit robusten Ergebnissen. Die Region Nordamerika steuert bei der Vinflunin-stratifizierten Population sehr wenige Patienten bei, da in den USA Vinflunin nicht zugelassen ist. Die wenigen Patienten (3,2%) aus dieser Region sind durchweg aus Kanada.

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

### Präspezifizierte Stratifikationsmerkmale

- PD-L1-Expressionsstatus:
  - IC-Levels in zwei Kategorien: IC0/1 und IC2/3 (diese Subgruppenanalyse war ein präspezifizierter Stratifikationsfaktor)

Der monoklonale Antikörper Atezolizumab ist gegen PD-L1 auf Tumor infiltrierende Immunzellen und diesen Liganden exprimierende Tumorzellen gerichtet und unterbindet die Interaktionen des Liganden mit den Rezeptoren PD-1 und B7.1. Für beide Liganden-Rezeptor-Interaktionen sind T-Zell-inhibierende Eigenschaften beschrieben worden. Basierend auf Phase-I- und -II-Studienergebnissen, die eine Assoziation der PD-L1-Expression auf Tumorzellen und Tumor-infiltrierenden Immunzellen und Ansprechraten zeigten [6, 51], erfolgte eine Präspezifikation der Patienten der IMvigor211-Studie in den PD-L1-Expressionsstatus auf Tumor infiltrierenden Immunzellen in vier Kategorien (IC0-IC3). Auf diese Weise soll untersucht werden, ob auch bei Patienten mit zu Studieneinschluss nur schwacher oder gar nicht vorhandener gegen den Krebs gerichteter Immunabwehr mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Atezolizumab ein positiver Wirkeffekt generiert werden kann.

- Zahl der Risikofaktoren nach Bellmunt et al. (2010) (0 vs. 1/2/3 Risikofaktoren) [43]

In der Zweitlinientherapie des UC zeigt das Gesamtüberleben eine deutliche Abhängigkeit vom Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren, und zwar Zeit seit der vorherigen Chemotherapielinie (TFPC) unter 3 Monaten, ECOG PS von  $>0$  (s. o.), Hämoglobinwert von  $<10$  mg/dl und Vorhandensein von Lebermetastasen. Das mediane Gesamtüberleben beträgt bei Abwesenheit aller 4 Faktoren 12,2 Monate, bei Vorhandensein eines Faktors 6,7 Monate, bei zwei Faktoren 5,1 und bei drei oder vier Faktoren 3,0 Monate [43, 52]. Durch Subgruppenanalysen soll festgestellt werden, ob es in den unterschiedlichen Risikogruppen Unterschiede im Behandlungseffekt (Effektmodifikationen) von Atezolizumab gegenüber Vinflunin gibt.

- Lebermetastasen

Patienten mit Lebermetastasen haben eine schlechtere Prognose als Patienten, bei denen noch keine Fernmetastasen in der Leber vorliegen [43, 47, 48]. In der Phase-III-Studie zur Zweitlinienbehandlung mit Vinflunin [7] wiesen die Patienten mit Lebermetastasen die schlechteste Prognose auf. Daher wurde das Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein von Lebermetastasen bei Studienbeginn in der Studie IMvigor211 neben der Berücksichtigung in der Zahl der Risikofaktoren auch als einzelner potenzieller Effektmodifikator für die Therapie mit Atezolizumab berücksichtigt.

#### Weitere potenziell relevante Faktoren

- Hämoglobinspiegel ( $<10$  g/dl vs.  $\geq 10$  g/dl):

Im Zweitlinien-Setting ist ein Hämoglobinwert unter 10 g/dl negativ prädiktiv für das Ansprechen auf die Therapie. Die Ansprechrate war bei Patienten mit einem niedrigen Hämoglobinwert um etwa die Hälfte reduziert verglichen mit Patienten, deren Hämoglobinwert mindestens 10 g/dl betrug [47]. Dieses Ergebnis wird durch die Phase III-Studie von Bellmunt et al. (2009) zur Zweitlinientherapie mit Vinflunin hinsichtlich des Gesamtüberlebens gestützt [7]. In der Phase II-Studie IMvigor210 von Rosenberg et al. (2016) sprachen, verglichen mit Patienten mit einem niedrigen Hämoglobin-Ausgangswert, deutlich mehr Patienten, deren Hämoglobinwert zu Baseline  $>10$  g/dl war, auf die Zweitlinientherapie mit Atezolizumab an (objektive Ansprechrate: 16,6% vs. 7,2%) (Tabelle 34 CSR IMvigor210) [6].

- Ethnie

Die Betrachtung der ethnischen Zugehörigkeit sollte bei multinational durchgeführten Studien gemäß den Vorgaben der amerikanischen und der europäischen Zulassungsbehörde erfolgen [53, 54]. Grund für die Unterscheidung nach ethnischer Zugehörigkeit sind beobachtete Unterschiede in der Wirksamkeit von Arzneimitteln bei ethnischen Subgruppen. Hierfür werden intrinsische Faktoren, wie z. B. Unterschiede im Metabolismus oder in der Ausscheidung von Arzneimitteln, sowie äußere Faktoren (Ernährung oder Umweltfaktoren) oder eine Kombination aus beidem angenommen. Die Subgruppe Ethnie wird als Teil der Demografie in der Studie IMvigor211 untersucht. Es wird – basierend auf bekannten

Unterschieden bezüglich der asiatischen Patienten – differenziert zwischen weiß, asiatisch und andere. Ethnie war eine im Studienprotokoll vordefinierte Subgruppe für den Endpunkt Gesamtüberleben.

- Viszerale Metastasen

Neben den Lebermetastasen haben auch viszerale Metastasen, d. h. im Sinne der Definition von Bajorin die Fernmetastasierung in Leber, Lunge und/oder Knochen [55], insgesamt eine erhebliche prognostische Bedeutung [7, 34, 45]. Bei Patienten mit viszeralen Metastasen (Leber, Lunge und Knochen) war das mediane Überleben nach Chemotherapie im Vergleich zu Patienten ohne viszerale Metastasierung um etwa die Hälfte verkürzt [26, 56]. Die objektive Ansprechrquote auf eine Zweitlinientherapie mit Atezolizumab betrug bei Patienten mit viszeraler Metastasierung 9,9% verglichen mit 31,3% bei Patienten, die dieses Merkmal nicht aufwiesen (Tabelle 34, CSR IMvigor210) [6]. Daher wurde zusätzlich zur Zahl der Risikofaktoren und der Lebermetastasierung eine eventuelle Effektmodifikation durch diesen Faktor geprüft.

- Zeit seit letzter Chemotherapie

Ähnlich wie im Fall der Lebermetastasen wurde für den Zeitraum seit der vorangegangenen Chemotherapielinie ein signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben gezeigt [47, 57]; daher wurde auch dieses Kriterium als einzelner Faktor auf eine eventuelle Effektmodifikation hin untersucht.

### **Methodik der Selektion relevanter Subgruppen**

Die in diesem Abschnitt gemachten Aussagen zu Subgruppenanalysen beziehen sich auf den Vergleich von Atezolizumab (V) gegenüber der zVT Vinflunin (V) (siehe Abschnitt 4.2.1.). Aus Vollständigkeitsgründen sind alle Subgruppenanalysen mit einem signifikanten Interaktionseffekt ( $p < 0,05$ ) des Vergleichs Atezolizumab (G) gegenüber dem Chemotherapiearm (G) im Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Für alle Subgruppen wurden in einem ersten Schritt Tests auf Interaktionen durchgeführt.

Ist der p-Wert im Interaktionstest  $< 0,05$ , so liegt eine Effektmodifikation vor, das heißt es kann von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden [58]. Bei Vorliegen einer Effektmodifikation werden die Ergebnisse zusätzlich zum Gesamtschätzer separat für jede Subgruppe berichtet. Die Darstellung dazu erfolgt analog zu den Endpunktergebnissen. Die Bedeutung dieser Effektmodifikation wird hinsichtlich statistischer und medizinischer Überlegungen sowohl auf Studien- wie auch auf Endpunktebene diskutiert.

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

**Relevante Vorüberlegungen zur Selektion relevanter Subgruppen**

Tabelle 4-6: Anzahl der berechneten Interaktionstests

	Anzahl der Variablen	Anzahl der Subgruppen	Anzahl der Tests
Wirksamkeit (inklusive PROs)	18	11	198
Verträglichkeit	22	4	88
Gesamtzahl der Interaktionstests			286
PRO: Patient-reported outcome			

Es wurden vier Wirksamkeitsvariablen (OS, PFS, ORR, DOR) sowie die 14 Skalen des EORTC QLQ-C30 untersucht. Für die Verträglichkeit wurden die Endpunkte Patienten mit UE, mit UE Grad  $\geq 3$ , mit UE Grad 3, mit UE Grad 4, mit UE Grad 5, mit SUE, mit Behandlungsabbruch wegen UE sowie alle UE mit Unterschied  $\geq 5\%$  zwischen den Behandlungsarmen untersucht. Da für die Verträglichkeitsanalysen vier SGB V-relevante Subgruppen ausgewertet wurden, für Wirksamkeit (inkl. PRO) elf Subgruppen, ergeben sich 286 medizinisch zu beurteilende und hinsichtlich der Fallzahlen belastbare Einzeltests. Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5%-Signifikanzniveau, sondern gemäß  $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^k$  mit ( $\alpha = 0,05$  [zweiseitig] und  $k = \text{Anzahl der Vergleiche}$ ) einem Niveau von  $\alpha^* = 0,9999996\%$ . Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung 99,99996%. Wird nicht adjustiert, ergeben sich für die Sicherheitsendpunkte etwa 14 ( $\cong 286 \times 0,05 = 14,3$ ) zu erwartende falsch-positive Testergebnisse.

Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner, gleich oder nur minimal größer ist, als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, werden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefunde. Tabelle 4-7 stellt die rein zufällig erwarteten Interaktionen den tatsächlich erhaltenen gegenüber.

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

Subgruppe	Subgruppenmerkmal	Anzahl Interaktionen	
		p<0,05	
		Erhalten	Erwartet
Generelle Subgruppen für alle Endpunkte			
Geografische Region	Europa, Nordamerika, andere Regionen	5	2,0
Geschlecht	männlich, weiblich	2	2,0
Alter	<75 Jahre, ≥75 Jahre	0	2,0
ECOG-PS	0, 1	2	2,0
Subgruppen nur für Mortalität, Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität			
IC-Levels	IC0/1, IC2/3	4	0,9
Zahl der Risikofaktoren	0, 1/2/3	1	0,9
Lebermetastasen	Ja, Nein	1	0,9
Ethnie	asiatisch, weiß, andere	1	
Viszerale Beteiligung	Ja, Nein	0	
Zeit seit letzter Chemotherapie	<3 Monate, ≥3 Monate	1	
Hämoglobin	<10 mg/dl, ≥10 mg/dl	1	
Gesamt		18	14,3
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, IC: Immunzelle			

Für die Subgruppen geografische Region, Geschlecht, Alter und Krankheitsschwere wurden jeweils 40 (18 Wirksamkeit und 22 Verträglichkeit) Subgruppentests durchgeführt, für die anderen Subgruppen jeweils 18. Somit ergibt sich eine rein zufällig erwartete Anzahl von 2,0 (=40x0,05) bzw. 0,9 (=18x0,05) Interaktionen.

Im Vergleich von erwarteter und tatsächlicher Anzahl an Interaktionen zeigt sich bei folgenden Variablen eine Häufung: Geografische Region und IC-Levels. Diese Subgruppenergebnisse werden nicht als Zufallsbefund bewertet. Um diese gesichert als Zufallsbefund einstufen zu können, muss noch auf Vorhandensein einer medizinisch-biologischen Rationale geprüft werden.

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

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

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

Die Bewertung der Interaktionen erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.2.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind 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 Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

<sup>7</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>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

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

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

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

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

Da eine direkt vergleichende Studie zwischen Atezolizumab und der seitens des G-BA festgelegten zVT (Vinflunin) vorliegt, wird auf indirekte Vergleiche verzichtet.

---

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



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

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

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

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

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

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

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
IMvigor211 (NCT02302807)	ja	ja	laufend	Januar 2015 bis November 2017	Experimenteller Arm: Atezolizumab Kontrollarm: Chemotherapie (Vinflunin, Paclitaxel, oder Docetaxel)

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

Die Informationen in Tabelle 4-8 spiegeln den Stand zum 31.07.2017 wider.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Trifft nicht zu	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

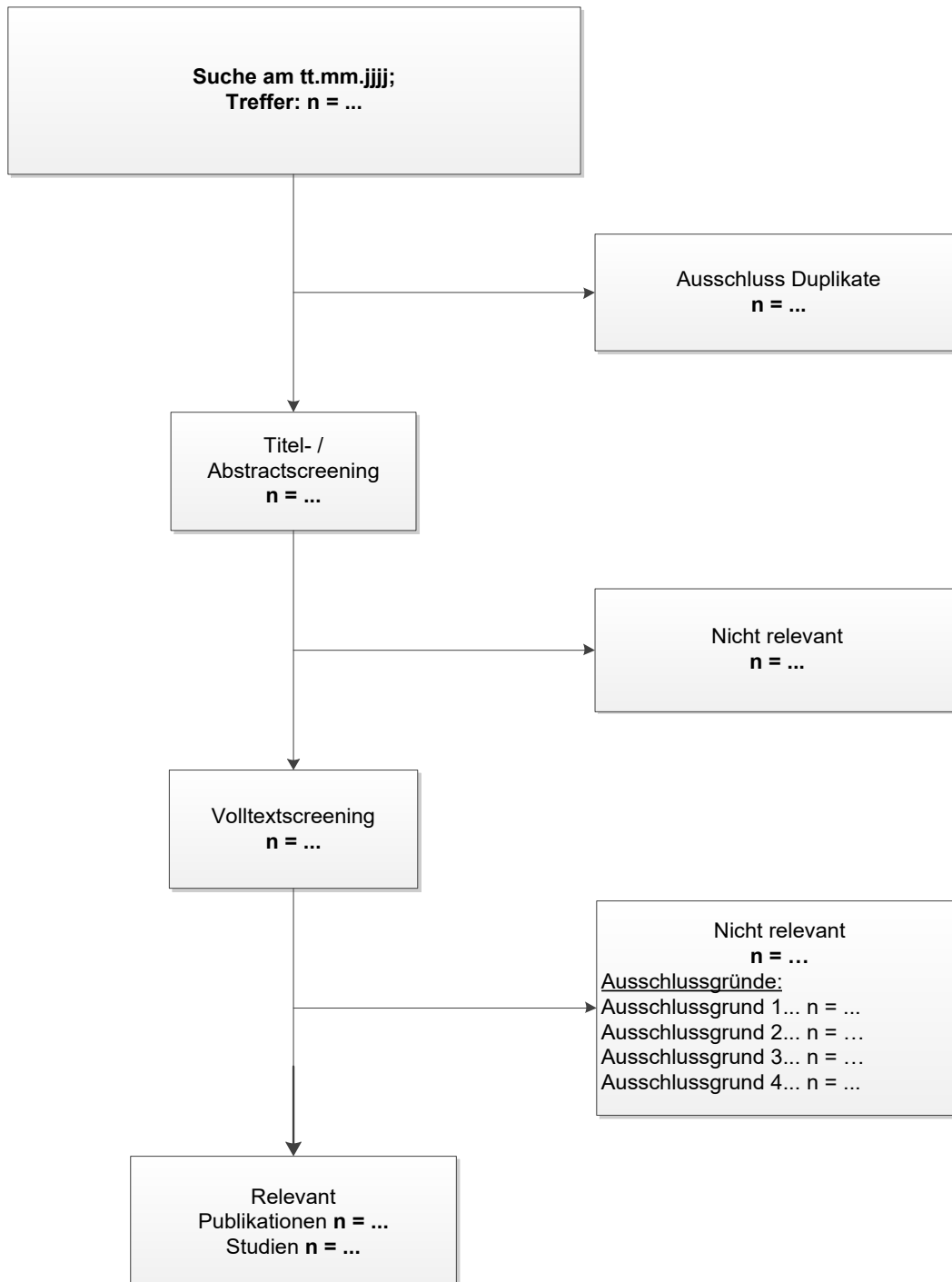


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT zu Atezolizumab in der gegenständigen Indikation wurde am 05.07.2017 in allen 3 beschriebenen Datenbanken durchgeführt. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbliebenen 33 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abbildung 2) unterzogen, in dem sie gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Dabei musste eine Publikation auch anhand des Volltextes beurteilt werden. Alle Treffer wurden durch beide Reviewer abschließend als nicht relevant eingestuft.

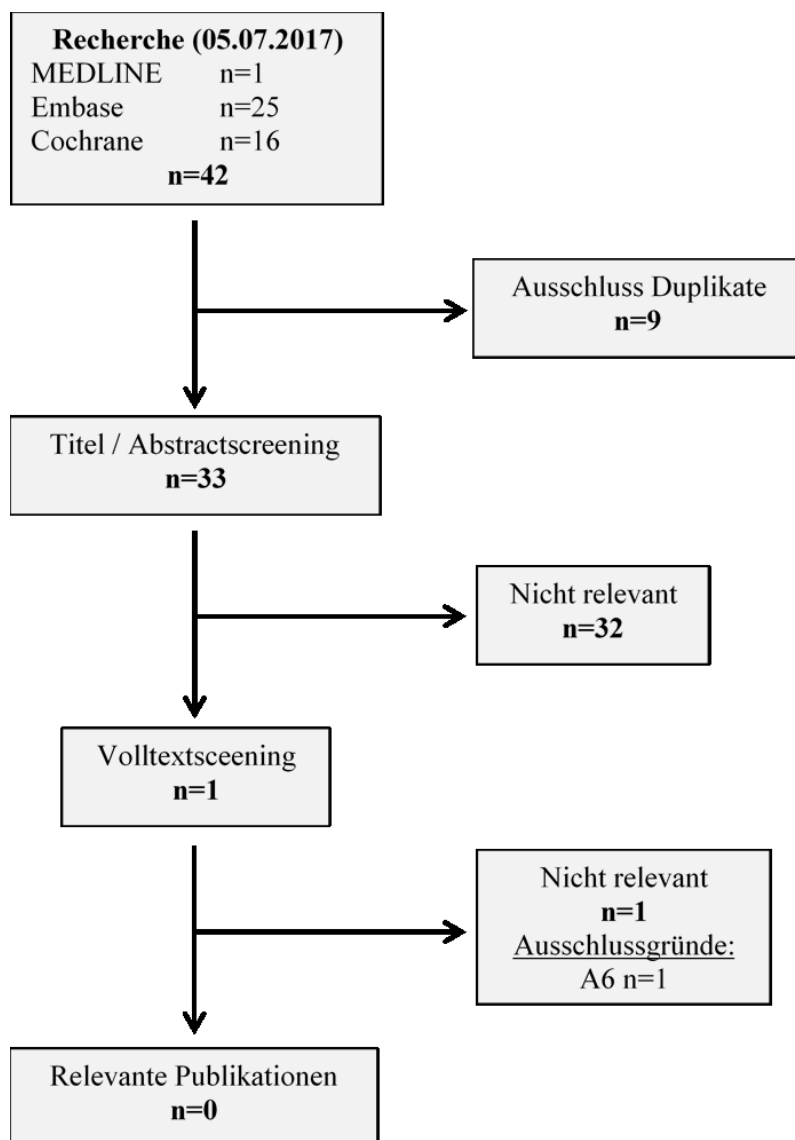


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keine relevanten Studien mit Ergebnissen in Studienregistern identifiziert				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, WHO: Weltgesundheitsorganisation				

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

Die Suche zur Identifizierung von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studienregistern wurde am 13.07.2017 in den Registern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien. Insgesamt wurde eine Studie identifiziert (NCT02302807), welche den Einschlusskriterien (bis auf E6) entspricht. Bei dieser Studie handelt es sich um die RCT IMvigor211, allerdings lagen in keinem der Studienregister Ergebnisse zu dieser Studie vor.

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich

zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
IMvigor211 (NCT02302807)	ja	ja	nein	ja [3, 4]	Ja [59-62]	nein
<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>						

Die Studie IMvigor211 (NCT02302807) erlaubt den direkten Vergleich von Atezolizumab mit der zVT Vinflunin.

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IMvigor211	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach Krankheits- progression während oder nach einer Behandlung mit mindestens einer und höchstens zwei platinhaltigen Chemotherapien (für inoperables, lokal fortgeschrittenes, oder metastasiertes UC). Histologischer oder zytologischer Nachweis der Erkrankung. Nach RECIST v1.1- Kriterien messbares UC. ECOG-PS 0 oder 1. Lebenserwartung $\geq$ 12 Monate	<u>Therapievergleich</u> <u>Atezolizumab (V) vs.</u> <u>Vinflunin (V):</u> Atezolizumab (n=252) Vinflunin (n=250)  <u>Therapievergleich</u> <u>Atezolizumab (G) vs.</u> <u>Chemotherapie (G):</u> Atezolizumab (n=467) Chemotherapie (Vinflunin, Docetaxel oder Paclitaxel) (n=464)	<u>Screening:</u> Maximal 28 Tage zur Überprüfung der Patienteneignung  <u>Behandlung:</u> Dreiwöchige Zyklen bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Atezolizumab: Inakzeptable Unverträglichkeit oder Verschlechterung der Symptomatik, die nach Einschätzung des Prüf- arztes auf ein Fortschreiten der Erkrankung zurück- zuführen ist <sup>a</sup> . Chemotherapie: Krankheitsprogression (RECIST v1.1) oder inakzeptable Unver- träglichkeit. Final confirmatorische Analyse des Gesamt- überlebens: Nach Auftreten von etwa 133, 283 bzw. 472 Todesfällen bei Patienten mit IC2/3	198 Studienzentren in 29 Ländern: AUS (4), AUT (1), BEL (5), CAN (10), CZE (3), DEN (2), ESP (19), FIN (2), FRA (25), GBR (17), GER (14), GRE (3), HUN (3), ITA (12), JPN (22), KOR (3), NED (5), NOR (2), POL (6), POR (3), ROM (6), RUS (3), SLO (1), SRB (2), SUI (5), SWE (3), TPE (4), TUR (7), USA (6)  Einschluss des ersten Patienten: 13. Januar 2015 Datum des final- confirmatorischen Datenschnitts	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre End- punkte:</u> Auswertung nach RECIST v1.1 Kriterien: Objektives Ansprechen (ORR) Dauer des Ansprechens (DOR) Progressionsfreies Überleben (PFS), vom Prüfarzt bewertet <u>Patienten-berichtete Endpunkte:</u> Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) <u>Sicherheitsend- punkte:</u> Unerwünschte Ereignisse (UE)



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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				bzw. IC1/2/3-Status sowie der Gesamtpopulation, je nachdem, welches Ereignis später auftrat; ab Protokoll Version 6 (21.06.2016): 152, 403 bzw. 652 Todesfälle. <u>Nachbeobachtung:</u> Nachbeobachtungsvisite: Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikationen. Nachbeobachtung bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Tumorstatus: Krankheitsprogression (Ausnahmen für Atezolizumab siehe Fußnote 1), Tod des Patienten oder der Patient fällt aus der Nachbeobachtung. Überleben und neue onkologische Therapie: Tod des Patienten, der Patient fällt aus der Nachbeobachtung oder zieht sein Einverständnis zurück oder der Sponsor beendet die	(Gesamtüberleben): 13. März 2017 Die Nachbeobachtung dauert noch an.	<u>Explorative Endpunkte:</u> Krankheitskontrollrate (DCR), ORR, PFS, und DOR nach modifizierten RECIST v1.1 Kriterien

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Studie. Verträglichkeit (jeweils bezogen auf die letzte Dosis der Studienmedikation): Alle UE bis 90 Tage Ab Protokoll Version 5 (08.03.2016): SUE und UE speziellen Interesses bis 90 Tage und alle anderen UE bis 30 Tage.		
<p><sup>a</sup> Patienten der Atezolizumab-Gruppe durften auch nach einer Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 mit Atezolizumab weiterbehandelt werden, vorausgesetzt die folgenden Bedingungen waren erfüllt: Patient profitiert aus Sicht des Prüfarztes weiterhin von der Therapie; keine Symptome und keine anderen Hinweise (einschließlich Laborwerte) auf eine Krankheitsprogression; kein Abfall des ECOG-PS, der auf ein Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen ist; keine anatomisch kritische Tumorprogression (z. B. leptomeningeal), die durch protokollkonforme, medizinische Maßnahmen nicht zu kontrollieren ist. Unter diesen Voraussetzungen wurde der Tumorstatus auch bei Krankheitsprogression protokollgemäß bis zum Ende der Behandlung mit Atezolizumab erfasst.</p> <p>DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Leistungsstatus der „Eastern Cooperative Oncology Group“ (ECOG Performance Status); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival); QLQ C30: Kernmodul zur Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire Core-Module), 30 Fragen; ORR: Objektive Ansprechrare; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomised controlled trial); RECIST v1.1: Response evaluation criteria in solid tumors, Version 1.1; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UC: Urothelkarzinom (Urothelial carcinoma); UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: Studienprotokoll Version 7, SAP Version 1</p>						

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

Studie	Atezolizumab	Chemotherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
IMvigor211	Atezolizumab 1.200 mg alle drei Wochen i.v.	Vinflunin <sup>a</sup> 320 mg/m <sup>2</sup> Paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup> Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> jeweils alle drei Wochen i.v.	<p><u>Vorbehandlung:</u> Atezolizumab: Keine vor der ersten Infusion; im Ermessen des Prüfarztes vor allen weiteren Infusionen Paclitaxel: Kortikosteroide, Diphenhydramin und H<sub>2</sub>-Antagonisten Docetaxel: Orale Kortikosteroide (z. B. Dexamethason 16 mg/Tag) über drei Tage vor den Infusionen, Anti-Emetika im Ermessen des Prüfarztes Vinflunin: Laxantien und diätetische Maßnahmen einschließlich Obstipationsprophylaxe (ab Tag 1 bis Tag 5 – 7 nach jeder Infusion)</p> <p><u>Maßnahmen bei Auftreten infusionsbedingter Reaktionen:</u> Das Protokoll enthielt detaillierte Anleitungen, wie bei Auftreten von Reaktionen während der Atezolizumab-Infusionen vorzugehen war<sup>b</sup>. Siehe Studienprotokoll für Maßnahmen bei UE während der Infusionen in der Kontrollgruppe.</p> <p><u>Onkologische Begleitbehandlungen:</u> Andere onkologische Behandlungen einschließlich Chemo-, Hormon-, Immun-, Strahlen- oder Phytotherapien oder andere Prüfpräparate waren nicht erlaubt. Davon ausgenommen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bestimmte palliative Strahlentherapien nach dem ersten Zyklus (z B. bei Knochenmetastasen oder symptomatischer Hämaturie)</li> <li>- Strahlentherapie bei Patienten der Atezolizumab-Gruppe</li> <li>- Lokale Behandlung (z B. Operation, stereotaktische Strahlentherapie, Bestrahlung oder Hochfrequenzablation) von höchstens drei Läsionen; lokale Therapie von Zielläsionen nur nach Absprache mit dem klinischen Monitor</li> </ul>
<p><sup>a</sup> Abhängig vom Alter der Patienten, dem ECOG-PS, der Nierenfunktion und/oder vorheriger Bestrahlung im Beckenbereich waren niedrigere Anfangsdosen vorgegeben. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen waren im Studienprotokoll keine Dosisanpassungen von Vinflunin vorgesehen, allerdings durften nur Patienten mit ausreichender Leberfunktion an der Studie teilnehmen (siehe Anhang 4-E). Im Protokoll waren Regeln festgelegt, wie die Vinflunin-Dosis bei Auftreten toxischer Reaktionen anzupassen war.</p>			
<p><sup>b</sup> CTCAE Grad 1 UE: Infusionsrate für 30 min um die Hälfte reduzieren, anschließend Infusion bei ursprünglicher Rate fortsetzen, vorausgesetzt der Patient hatte die Infusion bei halber Flussrate gut vertragen; CTCAE Grad 2 UE, Hitzegefühl, Fieber oder Halsschmerzen: Sofortiger Abbruch der Infusion und konsequente Behandlung der Symptome; Wiederaufnahme der Infusion bei halber Geschwindigkeit, vorausgesetzt alle Symptome waren abgeklungen; CTCAE Grad 3/4 UE: Sofortiger Abbruch der Infusion sowie Reanimations- und unterstützende Maßnahmen je nach Zustand des Patienten</p>			

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H<sub>2</sub>: Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptor; i.v.: intravenös, min: Minute(n), UE: Unerwünschtes Ereignis  
Quelle: Studienprotokoll Version 7

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V))

Charakteristika	Atezolizumab (V) N=252	Vinflunin (V) N=250
<i>Demografie</i>		
Alter [Jahre]		
MW (SD)	65,9 (9,7)	66,3 (9,4)
Median	67,0	67,0
Alter in Jahren n (%)		
<65 Jahre	103 (40,9%)	96 (38,4%)
≥65 Jahre	149 (59,1%)	154 (61,6%)
Geschlecht n (%)		
weiblich	62 (24,6%)	54 (21,6%)
männlich	190 (75,4%)	196 (78,4%)
Gewicht [kg]	(N=238)	(N=237)
MW (SD)	75,67 (15,35)	75,65 (14,45)
Median	75,00	74,50
Ethnische Gruppe n (%)		
asiatisch	19 (7,5%)	22 (8,8%)
schwarz/afroamerikanisch	0	1 (0,4%)
weiß	196 (77,8%)	182 (72,8%)
unbekannt	37 (14,7%)	45 (18,0%)
Ethnie n (%)		
Hispanics oder Latino	11 (4,4%)	9 (3,6%)
nicht Hispanics oder Latino	190 (75,4%)	189 (75,6%)
nicht berichtet	37 (14,7%)	38 (15,2%)
unbekannt	14 (5,6%)	14 (5,6%)
Raucherstatus n (%)	(N=252)	(N=248)
aktiver Raucher	29 (11,5%)	36 (14,5%)
früherer Raucher	143 (56,7%)	142 (57,3%)

Charakteristika	Atezolizumab (V) N=252	Vinflunin (V) N=250
Nichtraucher	80 (31,7%)	70 (28,2%)
<i>Prognostische Risikofaktoren</i>		
ECOG-PS		
n (%)		
0	112 (44,4%)	108 (43,2%)
1	140 (55,6%)	142 (56,8%)
Zeit seit vorangegangener Chemotherapie <3 Monate		
n (%)		
Ja	80 (31,7%)	80 (32,0%)
Nein	172 (68,3%)	170 (68,0%)
Hämoglobin <10 g/dl		
n (%)		
Ja	39 (15,5%)	38 (15,2%)
Nein	213 (84,5%)	212 (84,8%)
Lebermetastasen (per IxRS)		
n (%)		
Ja	86 (34,1%)	86 (34,4%)
Nein	166 (65,9%)	164 (65,6%)
Viszerale Beteiligung		
n (%)		
Ja	196 (77,8%)	187 (74,8%)
Nein	56 (22,2%)	63 (25,2%)
Anzahl der prognostischen Risikofaktoren (per IxRS)		
n (%)		
0	71 (28,2%)	70 (28,0%)
1/2/3	181 (71,8%)	180 (72,0%)
Anzahl der Bellmunt Risikofaktoren		
n (%)		
0	75 (29,8%)	70 (28,0%)
1	117 (46,4%)	120 (48,0%)
2	42 (16,7%)	47 (18,8%)
3	18 (7,1%)	13 (5,2%)
<i>PD-L1-Expressionsstatus</i>		
PD-L1 IC-Status		
n (%)		
IC2/3	63 (25,0%)	65 (26,0%)
IC1	110 (43,7%)	97 (38,8%)

Charakteristika	Atezolizumab (V) N=252	Vinflunin (V) N=250
IC0	79 (31,3%)	88 (35,2%)

IC: Tumor-infiltrierende Immunzelle, IxRS: Interactive Web/Voice Response System, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen –Behandlungsdauer [Monate] (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V))

Gruppe	Atezolizumab (V)	Vinflunin (V)
N*	247	242
MW (SD)	5,3 (5,7)	3,5 (4,1)
Median	3,0	2,1
Range	0-24	0-23

\* Safety-Population  
MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) (supportive Population))

Gruppe	Atezolizumab (G) N=467	Chemotherapie (G) N=464
<i>Demografie</i>		
Alter [Jahre]		
MW (SD)	65,9 (9,6)	66,1 (9,3)
Median	67,0	67,0
Alter in Jahren n (%)		
<65 Jahre	186 (39,8%)	185 (39,9%)
≥65 Jahre	281 (60,2%)	279 (60,1%)
Geschlecht n (%)		
weiblich	110 (23,6%)	103 (22,2%)
männlich	357 (76,4%)	361 (77,8%)
Gewicht [kg]	(N=448)	(N=433)
MW (SD)	75,71 (16,06)	76,03 (15,54)
Median	75,0	75,0
Ethnische Gruppe n (%)		
asiatisch	63 (13,5%)	55 (11,9%)
schwarz/afroamerikanisch	1 (0,2%)	2 (0,4%)
weiß	335 (71,7%)	336 (72,4%)
multiple	0	1 (0,2%)

<b>Gruppe</b>	<b>Atezolizumab (G) N=467</b>	<b>Chemotherapie (G) N=464</b>
unbekannt	68 (14,6%)	70 (15,1%)
Ethnie n (%)		
Hispanics oder Latino	13 (2,8%)	16 (3,4%)
Nicht Hispanics oder Latino	363 (77,7%)	368 (79,3%)
Nicht berichtet	67 (14,3)	51 (11,0%)
unbekannt	24 (5,1%)	29 (6,3%)
Raucherstatus n (%)		
	N=(466)	N=(462)
aktiver Raucher	60 (12,9%)	60 (13,0%)
früherer Raucher	266 (57,1%)	280 (60,6%)
Nichtraucher	140 (30,0%)	122 (26,4%)
<i>Prognostische Risikofaktoren</i>		
ECOG-PS		
n (%)		
0	218 (46,7%)	207 (44,6%)
1	249 (53,3%)	257 (55,4%)
Zeit seit vorangegangener Chemotherapie <3 Monate		
n (%)		
Ja	160 (34,3%)	160 (34,5%)
Nein	307 (65,7%)	304 (65,5%)
Hämoglobin <10 g/dl		
n (%)		
Ja	65 (13,9%)	73 (15,7%)
Nein	402 (86,1%)	391 (84,3%)
Lebermetastasen (per IxRS)		
n (%)		
Ja	138 (29,6%)	130 (28,0%)
Nein	329 (70,4%)	334 (72,0%)
Viszerale Beteiligung		
n (%)		
Ja	361 (77,3%)	355 (76,5%)
Nein	106 (22,7%)	109 (23,5%)
Anzahl der prognostischen Risikofaktoren (per IxRS)		
n (%)		
0	130 (27,8%)	130 (28,0%)
1/2/3	337 (72,2%)	334 (72,0%)
Anzahl der Bellmunt Risikofaktoren		
n (%)		

Gruppe	Atezolizumab (G) N=467	Chemotherapie (G) N=464
0	145 (31,0%)	140 (30,2%)
1	214 (45,8%)	208 (44,8%)
2	86 (18,4%)	96 (20,7%)
3	22 (4,7%)	20 (4,3%)
<i>PD-L1-Expressionsstatus</i>		
PD-L1 IC-Status		
n (%)		
IC2/3	116 (24,8%)	118 (25,4%)
IC1	200 (42,8%)	191 (41,2%)
IC0	151 (32,3%)	155 (33,4%)
IC: Tumor-infiltrierende Immunzelle, IxRS: Interactive Web/Voice Response System, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen –Behandlungsdauer [Monate] (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G))

Gruppe	Atezolizumab (G)	Paclitaxel (G)	Docetaxel (G)
N*	459	148	53
MW (SD)	5,4 (6,0)	3,0 (2,8)	2,7 (2,4)
Median	2,8	2,1	1,6
Range	0 - 24	0 - 15	0 - 10
* Safety-Population MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung			

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

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

### Design der Studie IMvigor211

IMvigor211 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte, multinationale Studie zum direkten Vergleich von Atezolizumab gegenüber einer Chemotherapie. Insgesamt sind 931 Patienten in 29 Ländern und 198 Studienzentren eingeschlossen. In Deutschland sind 14 Studienzentren beteiligt, in welchen 54 Patienten (25 Patienten im Chemotherapie-Arm und 29 Patienten im Atezolizumab-Arm) behandelt werden. Angesichts der eindeutig zuordenbaren Merkmale der Chemotherapie im Kontrollarm, wie Unverträglichkeiten (z.B. Mukositis, Neutropenie, febrile Neutropenie oder Alopezie (Haarausfall)) und der Chemotherapie-spezifischen Vorbehandlung (z.B. Steroide, Anti-Emetika und bei Bedarf unterstützend



Wachstumsfaktoren) wurde IMvigor211 als nicht verblindete ("offene") Studie designt und durchgeführt. Die Studienmethodik und der Studienverlauf sind in Anhang 4-E beschrieben.

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie wurden in die Studie eingeschlossen. Insgesamt wurden 931 Patienten randomisiert und in einem 1:1 Verhältnis den beiden Studienarmen mit den Interventionen Atezolizumab oder Chemotherapie (Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) zugewiesen. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. In Abbildung 3 ist das Studiendesign graphisch dargestellt.

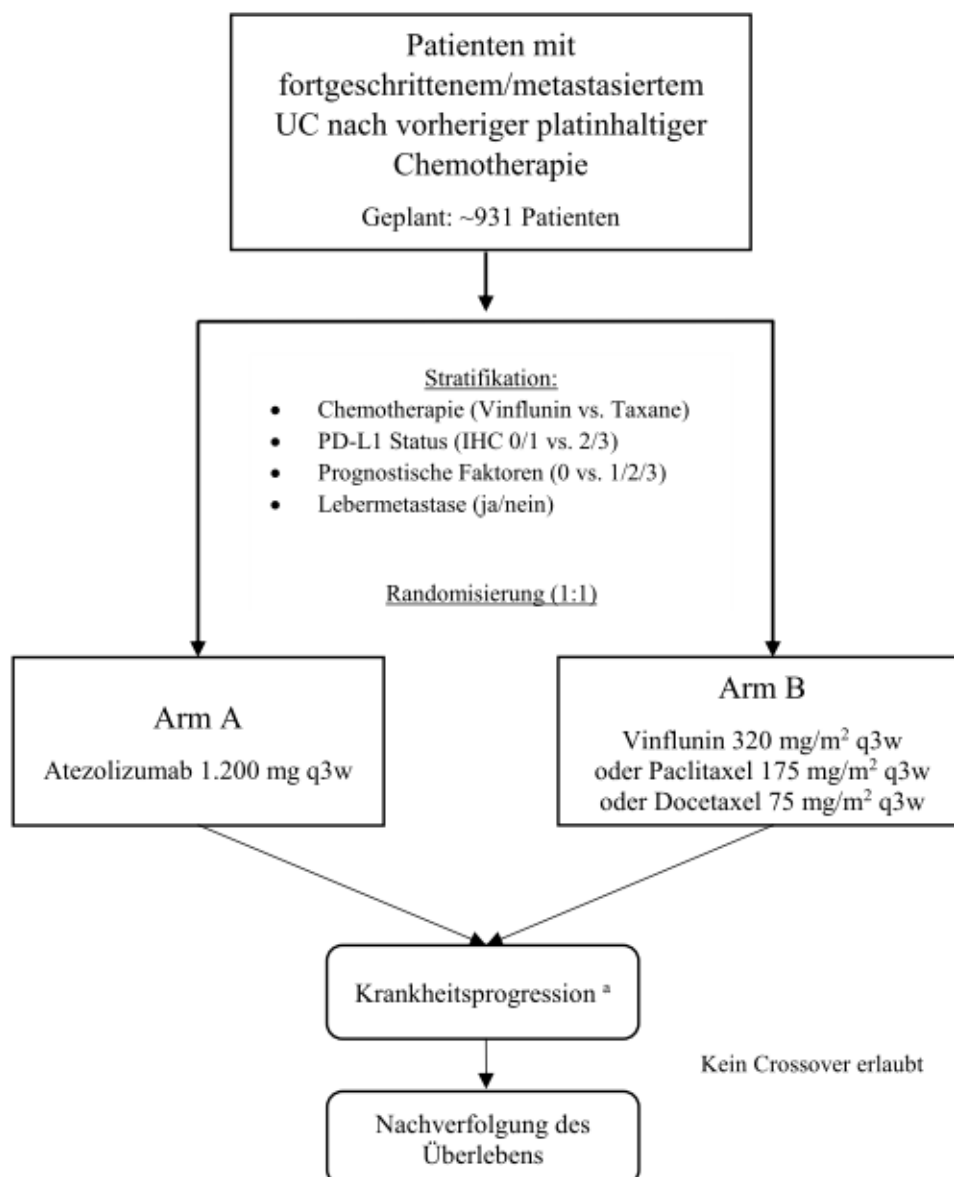


Abbildung 3: Studiendesign von IMvigor211

<sup>a</sup> Die Patienten konnten die Therapie mit Atezolizumab auch über eine Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 hinaus fortsetzen, vorausgesetzt sie profitierten nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von der Behandlung.

IHC: Immunhistochemie; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; q3w: alle drei Wochen; UC: Urothelkarzinom; vs.: versus

Quelle: Abbildung 1, Studienprotokoll, Version 7 [1]

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Der G-BA hat in seiner Beratung folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) im Anwendungsgebiet von Atezolizumab zur Zweitlinientherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC festgelegt [63]:

- Für Patienten mit einem Frührezidiv ( $\leq 6$  Monate): Vinflunin
- Für Patienten mit einem Spätrezidiv ( $> 6 - 12$  Monate): Vinflunin oder eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (bei Patienten die, abhängig vom Krankheitsverlauf, ihrem Allgemeinzustand und der Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen).

Paclitaxel und Carboplatin sind im gegenständlichen Anwendungsgebiet in Deutschland nicht zugelassen und kommen daher als zVT nicht in Frage [64]. Vinflunin ist in Deutschland zur „Monotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszellkarzinom des Urothels bei erwachsenen Patienten, nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung“ zugelassen, unabhängig davon, ob es sich um ein Früh- oder Spätrezidiv handelt [65].

Des Weiteren hat der G-BA im Beratungsgespräch festgehalten, dass bei vergleichbaren Therapieeffekten von Taxanen und Vinflunin (Subgruppenanalyse) eine zusätzliche gepoolte Auswertung (für die Gesamtpopulation) ergänzend dargestellt werden kann [63].

Die Patienten der beiden Studienarme wurden vor Randomisierung auf entweder Vinflunin-Therapie oder auf Therapie mit Taxanen stratifiziert. Folglich lassen sich aus der Studie IMvigor211 Aussagen zum Zusatznutzen von Atezolizumab im direkten Vergleich mit Vinflunin ableiten (Therapievergleich: Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V); V: Patienten stratifiziert auf Vinflunin). Zudem wird ein direkter Vergleich der Therapieeffekte im Atezolizumab-Arm und dem Chemotherapie-Arm durchgeführt (Therapievergleich: Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G); G: Gesamtpopulation).

Studienziel: Primäres Ziel der Studie war der Nachweis eines Überlebensvorteils (Gesamtüberleben) unter Therapie mit Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Therapie fortgeschritten war.

Intervention und Vergleichstherapie: Den Patienten wurde Atezolizumab in einer fixen Dosierung von 1.200 mg alle drei Wochen (21 Tage) i.v. verabreicht. Die Dosierung entspricht den in Deutschland zugelassenen Dosierungsvorgaben. Die Behandlung mit Atezolizumab wurde bis zum Auftreten nicht tolerierbarer toxischer Reaktionen fortgesetzt oder bis sich die Symptomatik des Patienten durch Krankheitsprogression deutlich verschlechtert hatte. Solange der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes von der Therapie profitierte, durfte der Patient auch nach einer radiologisch bestätigten Progression (Kriterien

nach RECIST v1.1) mit Atezolizumab weiterbehandelt werden. Eine Progression mittels bildgebender Verfahren bedeutet bei Immuntherapeutika nicht notwendigerweise ein Versagen der Therapie, z. B. im Falle einer Pseudoprogression des Tumors (Infiltration des Tumorgewebes mit Immunzellen).

Die Patienten im Kontroll-Arm wurden mit Vinflunin (320 mg/m<sup>2</sup>), Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) oder Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) jeweils alle drei Wochen (21 Tage) i.v. behandelt. Vinflunin ist in Deutschland zur Monotherapie des UC nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung zugelassen. Entsprechend wurde Vinflunin in der Studie als Monotherapie in der in Deutschland zugelassenen Dosierung verabreicht. Die Begleitmedikation entsprach den Empfehlungen der Fachinformation von Vinflunin. Die jeweiligen nationalen Verschreibungsinformationen waren bei der Dosierung aller Chemotherapeutika zu berücksichtigen. Bei den Patienten der Kontrollgruppe wurde die Behandlung nach einer Progression gemäß RECIST v1.1 oder bei Auftreten nicht tragbarer Toxizität abgebrochen.

Ein Wechsel zwischen den Behandlungsarmen war nicht zulässig.

Randomisierung: Die Patienten wurden unter Einsatz eines Interactive-Voice/Web-Response-Systems (IxRS) im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Atezolizumab oder einer Chemotherapie (Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren umfassten die Art der Chemotherapie (Vinflunin vs. Taxan [Paclitaxel oder Docetaxel]), den PD-L1-IHC-Status (IC0/1 vs. IC2/3), die Zahl der Risikofaktoren (0 vs. 1/2/3, die Zeit seit der letzten Chemotherapie (<3 Monate vs. ≥3 Monate), ECOG-PS (0 vs. ≥1), Hämoglobin (<10 g/dl vs. ≥10 g/dl) sowie Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden). Der Prüfarzt konnte vor der Randomisierung eine der drei Chemotherapien (Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) patientenindividuell zuweisen.

Endpunkte: Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und Tod des Patienten. Eine Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens bei Patienten der Atezolizumab- und Vinflunin-Gruppe war prospektiv geplant.

Sekundäre Endpunkte der Studie waren: Objektive Gesamtansprechrates (ORR), progressionsfreies Überleben (PFS) und Dauer des objektiven Ansprechens (DOR), jeweils bewertet durch den Prüfarzt unter Einsatz der RECIST v1.1-Kriterien. Zur Erhebung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der EORTC QLQ-C30 Fragebogen eingesetzt.

Statistische Analysen: In der Studie wurde ein hierarchischer Ansatz zur Kontrolle des Typ-1 Fehlers eingesetzt. Der Unterschied des Behandlungseffekts zwischen Atezolizumab und der Kontrollgruppe wurde in folgender Reihenfolge in dem Modell getestet: Gesamtüberleben gefolgt von ORR und PFS jeweils auf drei Ebenen (Patienten mit IC 2/3 bzw. 1/2/3 gefolgt von der Gesamtpopulation). Vorausgesetzt die Nullhypothese wurde für den primären Endpunkt konsekutiv auf allen drei Ebenen entsprechend der a priori festgelegten Kriterien (siehe Anhang 4-E) verworfen, durfte das ORR analysiert werden. Der Endpunkt PFS durfte

in dem Modell nur dann getestet werden, wenn alle drei Nullhypothesen hinsichtlich des Endpunkts ORR nicht zutrafen.

Diese Hierarchie betraf die für die Zulassung relevante Gesamtpopulation, beinhaltete somit auch Patienten außerhalb der zulässigen Vergleichstherapie. Auswertungen auf Basis der Vinflunin-stratifizierten Population waren in der hierarchischen Teststrategie nicht vorgesehen [1, 2].

Die final konfirmatorische Analyse des Gesamtüberlebens war zu Studienbeginn nach Auftreten von etwa 133, 283 und 472 Todesfällen bei Patienten mit IC2/3, IC1/2/3 bzw. Patienten der Gesamtpopulation geplant (je nachdem, welches Ereignis später eintrat). Während der Rekrutierungsphase der Studie zeigte sich jedoch, dass die Zahl der Patienten mit IC2/3 und IC1/2/3 niedriger war als bei der Fallzahlschätzung angenommen. Dies machte eine Anpassung der Fallzahl (von n=767 auf n=931) sowie der Zahl der Ereignisse zum Zeitpunkt der Primäranalyse erforderlich: Die Zahl der Todesfälle wurde auf etwa 152, 403 bzw. 652 bei Patienten mit IC2/3 und IC1/2/3 bzw. der Gesamtpopulation erhöht (Version 7 des Studienprotokolls, 28.10.2016 [1]).

Zwischenanalysen der Studie waren nicht vorgesehen.

Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden in beiden ITT-Populationen („V“ und „G“) analysiert, d. h. alle randomisierten Patienten unabhängig davon, ob sie die zugewiesene Behandlung tatsächlich erhalten hatten. Die Analysepopulationen anderer, patientenrelevanter Endpunkte sind jeweils unten in den entsprechenden Tabellen zur Operationalisierung beschrieben.

Die Analyse des primären Endpunktes „Gesamtüberleben“ wurde mithilfe eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests zum Signifikanzniveau von 5% durchgeführt. Die Hazard Ratios (HR) und zugehörigen Konfidenzintervalle (KIs) zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Art der Chemotherapie, PD-L1-Immunhistochemie, Zahl der Risikofaktoren, Zeit seit der letzten Chemotherapie, ECOG-PS, Hämoglobin-Wert, und Lebermetastasen, berechnet. Die Überlebenszeitkurven und die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses mit den zugehörigen 95%-KIs wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die sekundären Endpunkte (ORR und PFS) wurden entsprechend ausgewertet.

Studiendauer: Der erste Patient wurde am 13. Januar 2015 in die Studie eingeschlossen. Die dargestellten Studienergebnisse basieren auf dem einzigen geplanten Datenschnitt vom 13. März 2017. Gemäß SAP entspricht der vorliegende Datenschnitt der final, konfirmatorischen Analyse nach etwa 152, 403 bzw. 652 Todesfällen bei Patienten mit IC2/3- und IC1/2/3-Status bzw. der Gesamtpopulation, je nachdem, welches Ereignis später auftrat. Ungeplante Zwischenanalysen fanden nicht statt, die Nachbeobachtung dauert noch an.

### **Charakteristika der Studienpopulation**

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die gesamte Population der Studie IMvigor211 herangezogen. In den beiden Behandlungsarmen der Studie IMvigor211 waren die Patienten

hinsichtlich der demografischen Parameter und weiterer Charakteristika vergleichbar. Die Charakteristika der Studienpopulation sind für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger Chemotherapie typisch (Tabelle 4-14; Tabelle 4-16).

Das mittlere Alter ( $\pm$ SD) betrug im Atezolizumab-Arm (G) 65,9 (9,6) (Atezolizumab (V): 65,9 [9,7]) Jahre und im Chemotherapie-Arm (G) 66,1 (9,3) (Chemotherapie (V): 66,3 [9,4]) Jahre, und der Anteil der männlichen Patienten betrug 76,4% (Atezolizumab (V): 75,4%) bzw. 77,8% (Chemotherapie (V): 78,4%). Hinsichtlich Gewicht, ethnischer Gruppe, und Ethnie ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der Raucherstatus der mit Atezolizumab bzw. Chemotherapie behandelten Patienten war vergleichbar (Tabelle 4-16).

Auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale waren sich die Patienten in der Atezolizumab-Gruppe und Chemotherapie-Gruppe sehr ähnlich. Der Anteil in der jeweiligen Behandlungsgruppe betrug für Patienten mit ECOG-PS 1 53,3% bzw. 55,4%, für Patienten deren vorangegangene Chemotherapie <3 Monate zurücklag 34,3% bzw. 34,5%, für Patienten mit Hämoglobin-Wert <10 g/dl 13,9% bzw. 15,7%, für Patienten mit Lebermetastasen 29,6% bzw. 28,0%, für Patienten ohne prognostische Risikofaktoren 27,8% und 28,0%, für Patienten ohne Bellmunt Risikofaktoren 31,0% und 30,2%, und für Patienten mit PD-L1-Expressionsstatus IC2/3 24,8% bzw. 25,4% (Tabelle 4-16).

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Das Studienkollektiv der gegenständlichen Studie IMvigor211 beruht größtenteils auf Daten kaukasischer Patienten aus den westlichen Industrieländern (71,7% im Atezolizumab-Arm (G) und 72,4% im Chemotherapie-Arm (G) bzw. 77,8% im Atezolizumab-Arm (V) und 72,8% im Chemotherapie-Arm (V)) und bildet somit zu einem überwiegenden Prozentsatz den deutschen Versorgungskontext ab. In Deutschland erkranken Männer etwa dreimal so häufig an einem UC wie Frauen (72% vs. 28%; siehe Abschnitt 3.2.3, Modul 3). Der Anteil der Männer in der Studie IMvigor211 lag bei 76,4% im Atezolizumab-Arm (G) und bei 77,8% im Chemotherapie-Arm (G) bzw. 75,4% im Atezolizumab-Arm (V) und 78,4% im Chemotherapie-Arm (V). Das Rauchen von Zigaretten ist ein validierter Risikofaktor für das Harnblasenkarzinom. Der Großteil der eingeschlossenen Patienten trug den Raucherstatus aktiver Raucher oder ehemaliger Raucher (70% im Atezolizumab-Arm bzw. 74% im Chemotherapie-Arm). Die Patienten der Studie IMvigor211 waren im Mittel etwas jünger als das mittlere Erkrankungsalter nach der RKI-Statistik [44], was auf die Beschränkung der Rekrutierung auf Patienten mit ECOG PS von 0 oder 1 zurückzuführen sein dürfte. In Bezug auf das Alter – wie im Übrigen auch auf alle anderen oben genannten Kriterien – entspricht die Studienpopulation (V) aber den Patienten, die in Deutschland im gegenständlichen Anwendungsgebiet eine aktive onkologische Therapie erhalten [66].

Die Studienmedikationen (Atezolizumab und zVT) wurden bestimmungsgemäß und in der in Deutschland zugelassenen Dosierung verabreicht. Die Anwendungsdauer von Vinflunin ist gemäß der deutschen Fachinformation nicht begrenzt, allerdings enthält die Fachinformation

Angaben, unter welchen Bedingungen die Behandlung aus Toxizitätsgründen zu beenden ist [65]. In der Studie IMvigor211 wurde die Behandlung im Kontrollarm protokollgemäß bei Nachweis einer Progression gemäß RECIST v1.1 oder Auftreten unakzeptabler Toxizität abgebrochen. Es ist davon auszugehen, dass eine Vinflunin-Behandlung auch im deutschen Versorgungsalltag bei Nachweis einer Krankheitsprogression oder bei erhöhter Toxizität abgesetzt wird.

In der Gesamtschau ist die Studienpopulation der IMvigor211 Studie sehr gut vergleichbar mit dem Patientenkollektiv im deutschen Versorgungskontext, und die Studienergebnisse sind aufgrund der definierten Behandlungsstandards in der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 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 4-18: 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			
IMvigor211 (V)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
IMvigor211 (G)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

(G): Gesamtpopulation; (V): Vinflunin-stratifizierte Population

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Zuteilung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zentral und unabhängig durch ein Interactive-Response-System (IxRS). Durch die zentrale Gruppenzuteilung blieb die Behandlung dem Prüfarzt bis zum Zeitpunkt der tatsächlichen Randomisierung unbekannt.

Die Studie war nicht verblindet und den Patienten und behandelnden Personen war die Gruppenzuteilung bekannt. Aufgrund des zwischen den Studienmedikationen unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils und Therapiemanagements (z. B. Vorbehandlung bei der Chemotherapie vor allem) war eine Entblindung der Prüfarzte zu erwarten, sodass auf eine

Verblindung der Studie verzichtet wurde. Durch die fehlende Verblindung besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial, welches sich je nach Endpunkt unterscheiden kann. Das Verzerrungspotenzial ist aus diesem Grund endpunktspezifisch zu betrachten.

Zwischenanalysen der Studie waren nicht vorgesehen und fanden nicht statt. Ein Wechsel zwischen den Behandlungsarmen war nicht zulässig. Bei Auftreten einer Progression gemäß RECIST v1.1, bestimmt durch den Prüfarzt, wurde die Studienbehandlung im Kontrollarm beendet. Im Atezolizumab-Arm konnte die Behandlung demgegenüber weitergeführt werden, vorausgesetzt der Patient hatte aus Sicht des Prüfarztes über die Progression hinaus einen klinischen Nutzen von der Weiterbehandlung. Bei der Planung onkologischer Studien sind die spezifischen Charakteristika von Immuntherapien zu berücksichtigen. Die EMA weist in ihrer Richtlinie darauf hin, dass das Absetzen einer Immuntherapie bei langsamer Krankheitsprogression unangemessen sein kann, da die Wirkung von Immuntherapien gegenüber klassisch zytotoxischen Substanzen verzögert eintreten kann [10]. In Übereinstimmung mit der vorgenannten Richtlinie der EMA [10], sind die Bedingungen, unter welchen die Behandlung mit Atezolizumab über einen radiographischen Progress hinaus fortgeführt werden durfte, im Studienprotokoll klar definiert. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen liegt der Schwerpunkt der Endpunktauswertung auf den Ereigniszeitanalysen.

Die Patienten wurden randomisiert der Behandlung mit Atezolizumab oder der Chemotherapie (Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) zugeteilt. Andere, nicht protokollkonforme, onkologische Therapien waren während der randomisierten Behandlungsphase nicht erlaubt. Die Randomisierung erfolgte nach der Stratifizierung, die auf Basis von prädefinierten Patientencharakteristika sowie der Art der Chemotherapie in beiden Armen durchgeführt wurde. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf einem direkten Vergleich der Atezolizumab-Gruppe mit der Subpopulation der mit Vinflunin behandelten Patienten. Der Prozentsatz der Patienten der Kontrollgruppe, die mit einem Taxan behandelt wurden, war auf 40% beschränkt. Bis zu dieser Grenze wurde die Art der Chemotherapie im Kontrollarm durch den Prüfarzt patientenindividuell vor der Randomisierung bestimmt. Durch die Stratifizierung nach Art der Chemotherapie (Vinflunin vs. Taxan-basierte Chemotherapie) wurde eine Gleichverteilung zwischen den Behandlungsgruppen sichergestellt.

Vinflunin wurde in der Studie in bestimmungsgemäßer Dosierung als Monotherapie entsprechend der Zulassung in Deutschland verabreicht. Es ergeben sich keine Hinweise auf klinisch relevante Unterschiede hinsichtlich des eingeschlossenen Patientenkollektivs und/oder der Anwendungsbedingungen von Vinflunin in der vorliegenden Studie und den Angaben in der deutschen Fachinformation von Vinflunin [65].

Die in diesem Dossier präsentierten Ergebnisse entsprechen der im Studienprotokoll und Analyseplan a priori beschriebenen Auswertungsstrategie. Eine Auswertung des primären Endpunkts getrennt nach Art der Chemotherapie (Vinflunin vs. Taxan) war prospektiv geplant. Somit liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung auf Studienebene führen könnten, wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet.

#### 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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität (OS)	Progressions-freies Überleben (PFS)	Tumor-ansprechen (ORR, DOR, OS von Patienten mit ORR)	Gesundheits-bezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Verträglichkeit	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)
IMvigor211	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

DOR: Dauer des Ansprechens, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30, ORR: Objektive Ansprechrare, OS: Gesamtüberleben, UE: unerwünschte Ereignisse

Nachfolgend werden für alle Endpunkte jeweils zuerst die Auswertungen zum Therapievergleich von Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) dargestellt, gefolgt von den Auswertungen des Vergleichs von Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) (Gesamtpopulation).

Mit den Analysen zum Therapievergleich von Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) wurde den Vorgaben des G-BA hinsichtlich der zVT entsprochen. Mit Ausnahme der prospektiv geplanten Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Art der Chemotherapie und den Ergebnissen zur Verträglichkeit sind diese Analysen in dem vorläufigen Studienbericht zum Datenschnitt vom 13.03.2017 nicht eingeschlossen. In dem vorliegenden Dossier werden diese Analysen für die frühe Nutzenbewertung dargestellt. Der vorläufige Studienbericht enthält keine Auswertungen des EORTC QLQ-C30 zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die ebenfalls in dem vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung dargestellt werden.

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

##### 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch



dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 0). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung Endpunkt Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
IMvigor211	<p>Das Gesamtüberleben (Overall survival, OS) war der primäre Endpunkt der Studie. Das OS war definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p><u>Analysen:</u> Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsgruppen wurden mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig) auf einem Signifikanzniveau von 5% dargestellt. Die HR und das zugehörige 95% KI wurden über ein stratifiziertes und unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren im stratifizierten Modell waren die Art der Chemotherapie (ausschließlich im Vergleich von Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)), der PD-L1-IHC-Status, Lebermetastasen, und Anzahl der Risikofaktoren.</p> <p>Das mediane Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und das 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer-Crowley berechnet. Die Kaplan-Meier-Kurven beider Behandlungsgruppen (einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf) werden dargestellt.</p> <p>In der Hauptanalyse (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)) wurde ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell verwendet. In den Sensitivitätsanalysen wurde für die Analysepopulation Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) zusätzlich ein unstratifiziertes Modell angewandt. Für die Analysepopulation Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) wurde sowohl ein stratifiziertes als auch ein unstratifiziertes Modell berechnet.</p> <p><u>Analysepopulationen und Zensurierung:</u> Die Primäranalyse war geplant, nachdem etwa 152, 403 und 652 Todesfälle bei Patienten mit einem IHC-Status von IC2/3 bzw. IC1/2/3 sowie der Gesamt-Population aufgetreten waren, je nachdem welches Ereignis früher aufgetreten war. Dargestellt werden die ITT-Analysen zum Vergleich von Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) und zum Vergleich von Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) (Vinflunin plus Taxane). Noch vor der Randomisierung wurde die geplante Behandlungsmethode (Vinflunin oder Taxane) durch den Prüfarzt für alle 931 Patienten festgelegt, dadurch wurde eine Stratifizierung bezüglich Vinflunin und Taxanen vorgenommen. Erst danach wurden die Patienten auf Atezolizumab oder Chemotherapie randomisiert. In der Kontrollgruppe entspricht die Stratifizierung somit der tatsächlichen Behandlung mit Vinflunin oder Taxanen. Im Atezolizumab-Behandlungsarm entstehen somit auch zwei Stratifikationsgruppen: Die auf Vinflunin stratifizierten Patienten und die auf Taxane stratifizierten Patienten. Dies stellt sicher, dass auch für den Subgruppenvergleich Atezolizumab gegen Vinflunin eine valide Randomisierung gegeben ist und das ITT-Prinzip gilt. Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts noch am Leben waren, wurde zensuriert zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patient nachweislich am Leben war. Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, zu denen nach Baseline keine Überlebensdaten vorlagen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung plus einen Tag zensuriert.</p> <p>Die Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 13.03.2017, der protokollgemäß finalen Analyse.</p>
<p>HR: Hazard-Ratio; IC: PD-L1 Tumor-infiltrierende Zelle; IHC: Immunhistochemie; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (Overall survival); PD-L1: Programmed death Ligand 1; SAP: Statistischer Analyseplan, vs.: versus</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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt 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
IMvigor211	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Der Endpunkt wurde unverblindet mit Kenntnis der Gruppenzuteilung erhoben. Dies führt nicht zu einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse, da der Tod eines Patienten eindeutig objektiv bewertbar ist. Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt der Studie. Es waren keine Zwischenanalysen geplant.

Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Vor der Randomisierung wurden die Patienten nach der Art der Chemotherapie (Vinflunin oder Taxan) stratifiziert, sodass die Verteilung zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen war. Alle randomisierten Patienten (n=931) wurden in die ITT-Population eingeschlossen. Die Analyse des Endpunkts folgte dem ITT-Prinzip und die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebenden Patienten wurden adäquat zensiert. Ein Crossover zwischen den beiden Therapiearmen war nicht erlaubt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, und weitere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

*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.*

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse des direkten Vergleichs von Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) stellen die für die Nutzenbewertung relevanten Analysen des Gesamtüberlebens dar. Diese waren a priori als Subgruppenanalysen definiert und entsprechen der Vorgabe des G-BA hinsichtlich der zVT (Vinflunin). Zusätzlich werden die Ergebnisse des Endpunkts für die Gesamtpopulation berichtet (Therapievergleich von Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)).

Für diesen Endpunkt werden die Ergebnisse zu folgenden Analysepopulationen dargestellt (Datenschnitt vom 13.03.2017):

- Hauptanalyse: Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V): 502 Patienten
- Sensitivitätsanalyse: Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G): 931 Patienten

Die Hauptanalyse ist die für die Nutzenbewertung relevante Analyse, die Sensitivitätsanalysen sind supportive Analysen. Details zu den Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 4-20 (Operationalisierung) beschrieben.

## Hauptanalyse

### *Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)*

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)), stratifizierte Analyse

Studie IMvigor211	Atezolizumab N=252	Vinflunin N=250
Anzahl Ereignisse n (%)	178 (70,6)	184 (73,6)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) [95%-KI] <sup>a</sup>	9,2 [7,9; 10,4]	8,3 [6,9; 9,6]
<i>Stratifizierte Analyse<sup>b</sup></i>		
HR (Atezolizumab (V)/Vinflunin (V)) [95%-KI]	0,97 [0,78; 1,19]	
p-Wert <sup>c</sup>	0,7519	
<sup>a</sup> Konfidenzintervalle berechnet nach der Brookmeyer-Crowley-Methode <sup>b</sup> stratifiziertes Cox-Regressionsmodell; Stratifikationsfaktoren: IC PD-L1-Status nach HistoGeneX/Lebermetastasen/Anzahl der Risikofaktoren <sup>c</sup> p-Wert berechnet mit Log-Rank Test HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall		

Die stratifizierte Analyse (HR: 0,97 [0,78; 1,19], p=0,7519) des primären Endpunkts Gesamtüberleben zeigten zum primären Analysezeitpunkt einen numerischen Vorteil von Atezolizumab gegenüber Vinflunin. Die Therapieeffekte waren zu diesem Auswertungszeitpunkt jedoch nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Das mediane Überleben betrug in der Atezolizumab-Gruppe (V) 9,2 Monate und in der Vinflunin-Gruppe (V) 8,3 Monate. Abbildung 4 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in beiden Behandlungsarmen. Ab dem sechsten Behandlungsmonat deutet sich ein Überlebensvorteil zugunsten von Atezolizumab gegenüber Vinflunin an.

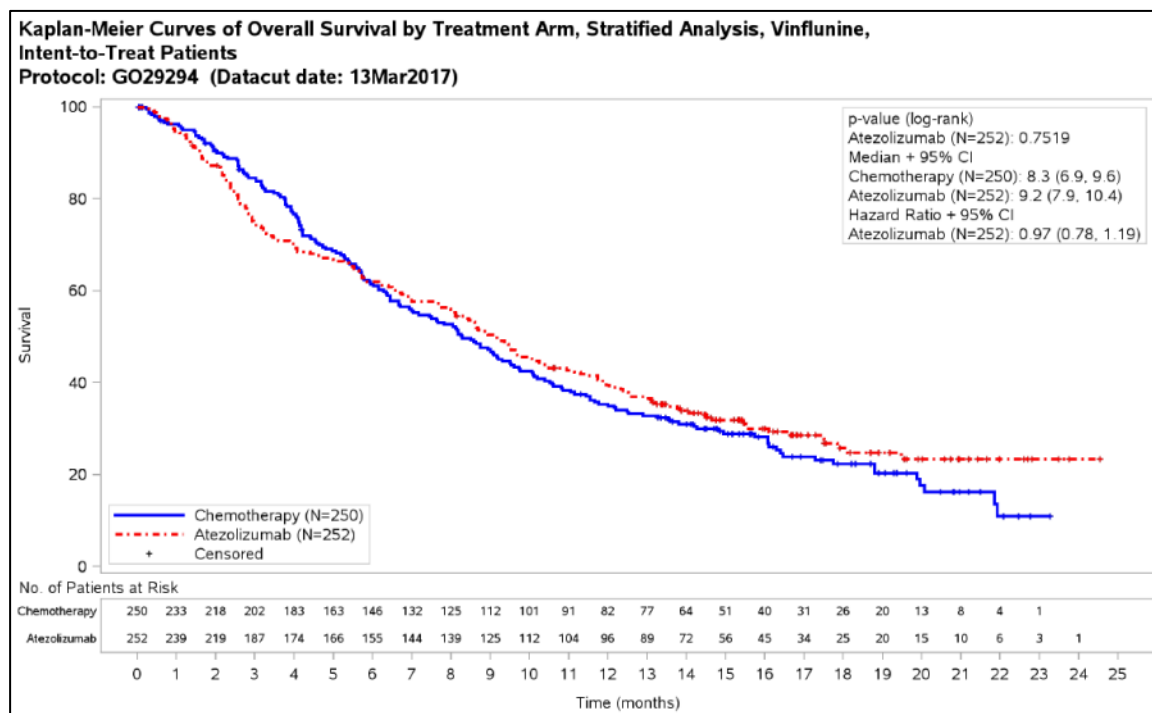


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT; Atezolizumab (V) versus Vinflunin (V), stratifizierte Analyse  
 CI: Konfidenzintervall

## Sensitivitätsanalyse

### *Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)*

Tabelle 4-23: Unstratifizierte Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)), unstratifizierte Analyse

Studie IMvigor211	Atezolizumab N=252	Vinflunin N=250
Anzahl Ereignisse n (%)	178 (70,6)	184 (73,6)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) [95%-KI] <sup>a</sup>	9,2 [7,9; 10,4]	8.3 [6,9; 9,6]
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR (Atezolizumab (V)/Vinflunin (V)) [95%-KI]	0,92 [0,75; 1,13]	
p-Wert <sup>b</sup>	0,4330	
<sup>a</sup> Konfidenzintervalle berechnet nach der Brookmeyer-Crowley-Methode		
<sup>b</sup> p-Wert berechnet mit Log-Rank Test		
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall		

Die unstratifizierte Analyse (HR: 0,92 [0,75; 1,13], p=0,4330) des primären Endpunkts Gesamtüberleben zeigte zum primären Analysezeitpunkt einen numerischen Trend zur Überlegenheit von Atezolizumab gegenüber Vinflunin. Die Therapieeffekte waren zu diesem Auswertungszeitpunkt jedoch nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

### *Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)*

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)), stratifizierte und unstratifizierte Analyse

Studie IMvigor211	Atezolizumab N=467	Chemotherapie N=464
Anzahl Ereignisse n (%)	324 (69,4)	350 (75,4)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) [95%-KI] <sup>a</sup>	8,6 [7,8; 9,6]	8,0 [7,2; 8,6]
<i>Stratifizierte Analyse<sup>b</sup></i>		
HR (Atezolizumab (G)/Chemotherapie (G)) [95%-KI]	0,85 [0,73; 0,99]	
p-Wert <sup>c</sup>	0,0378	
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR (Atezolizumab (G)/Chemotherapie (G)) [95%-KI]	0,84 [0,72; 0,97]	
p-Wert <sup>c</sup>	0,0204	
<sup>a</sup> Konfidenzintervalle berechnet nach der Brookmeyer-Crowley-Methode <sup>b</sup> stratifiziertes Cox-Regressionsmodell; Stratifikationsfaktoren: IC PD-L1-Status nach HistoGeneX/Lebermetastasen/Anzahl der Risikofaktoren <sup>c</sup> p-Wert berechnet mit Log-Rank Test HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall		

Für die gesamte Studienpopulation zeigte sich zum primären Analysezeitpunkt sowohl in der stratifizierten Analyse (HR: 0,85 [0,73; 0,99], p=0,0378) als auch in der unstratifizierten Analyse (HR: 0,84 [0,72; 0,97], p=0,0204) ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie.

Das mediane Überleben betrug in der Atezolizumab-Gruppe 8,6 Monate und in der Chemotherapie-Gruppe 8,0 Monate. Abbildung 5 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben in den beiden Studienarmen. Nach etwa sechs Monaten der Behandlung separieren die Kurven, und der Überlebensvorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie nimmt über die Zeit hinweg konstant zu.

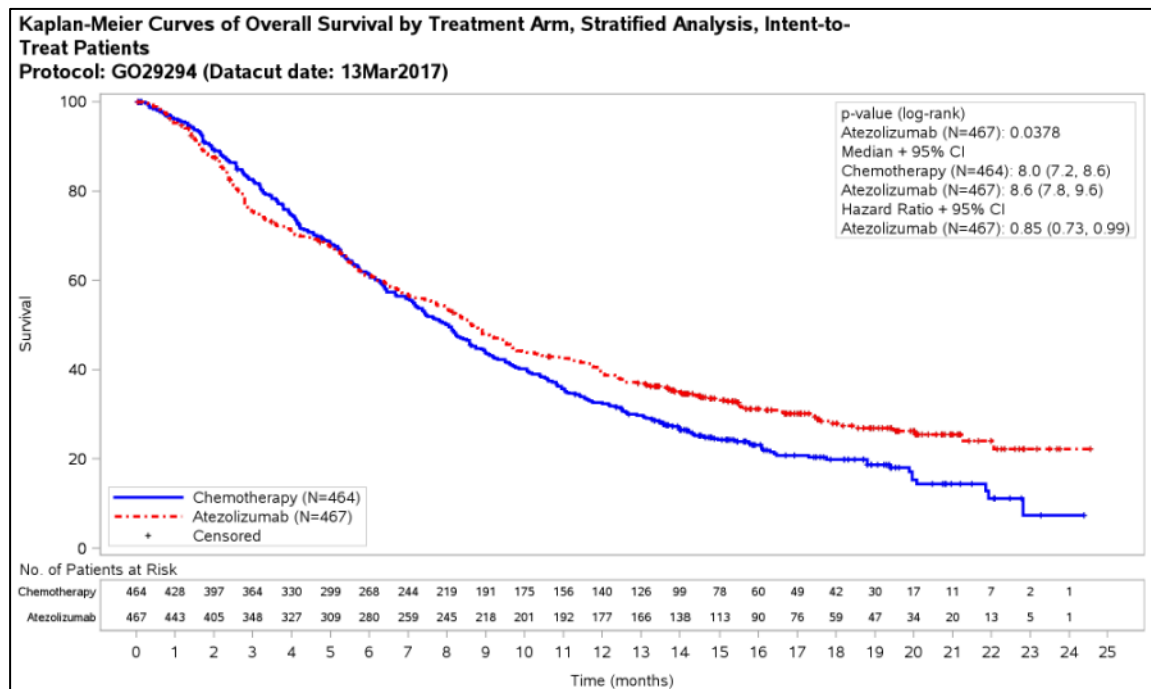


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT; Atezolizumab (G) versus Chemotherapie (G), stratifizierte Analyse  
 CI: Konfidenzintervall

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

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung und Bewertung des Endpunkts erfolgte nach international akzeptierten Standards, die so auch in den regulatorischen Leitlinien beschrieben werden [10, 67]. Dabei ist das Gesamtüberleben ein eindeutiger Parameter für die Beurteilung der Wirksamkeit. Da für die zugrundeliegende Vinflunin-stratifizierte Studienpopulation die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) und da

es sich bei dem Endpunkt Gesamtüberleben um einen objektiven Endpunkt handelt, sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

#### 4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 0). Eine



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

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
IMvigor211	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist ein sekundärer Endpunkt der Studie IMvigor211, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten, dokumentierten Progression oder Tod des Patienten (unabhängig von der Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Prüfarzte bewerteten die Progression entsprechend der RECIST v1.1-Kriterien [13]. Patienten, bei denen bis zur Analyse kein PFS-Ereignis (Progression oder Tod) aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert. Die Daten von Patienten ohne Verlaufskontrolle wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung plus 1 Tag zensiert.</p> <p>Eine Progression lag vor, wenn folgende Bedingungen entsprechend RECIST v1.1 erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mindestens 20%-ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen und absolute Zunahme um mindestens 5mm (Referenz: Summe der kürzesten Durchmesser, die während der Studie gemessen wurden, einschließlich Baseline) und/oder</li> <li>- Nachweis einer oder mehrerer neuer, maligner Läsionen, unabhängig davon, ob es sich um Ziel- oder Nicht-Zielläsionen handelte und/oder</li> <li>- Eindeutige Progression einer Nicht-Zielläsion.</li> </ul> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Es werden die Ergebnisse des Vergleichs von Atezolizumab (V) mit Vinflunin (V) sowie die Analysen der Gesamtpopulation (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)) berichtet.</p> <p>Dargestellt werden die ITT-Analysen zum Vergleich von Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) und zum Vergleich von Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) (Vinflunin plus Taxane). Noch vor der Randomisierung wurde die geplante Behandlungsmethode (Vinflunin oder Taxane) durch den Prüfarzt für alle 931 Patienten festgelegt, dadurch wurde eine Stratifizierung bezüglich Vinflunin und Taxanen vorgenommen. Erst danach wurden die Patienten auf Atezolizumab oder Chemotherapie randomisiert. In der Kontrollgruppe entspricht die Stratifizierung somit der tatsächlichen Behandlung mit Vinflunin oder Taxanen. Im Atezolizumab-Behandlungsarm entstehen somit auch zwei Stratifikationsgruppen: Die auf Vinflunin stratifizierten Patienten und die auf Taxane stratifizierten Patienten. Dies stellt sicher, dass auch für den Subgruppenvergleich Atezolizumab gegen Vinflunin eine valide Randomisierung gegeben ist und das ITT-Prinzip gilt.</p> <p><u>Analyse:</u> Unterschiede im progressionsfreien Überleben zwischen den Behandlungsgruppen wurden mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig) auf einem Signifikanzniveau von 5% dargestellt. Die HR und das zugehörige 95%-KI wurden über ein stratifiziertes und unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren im stratifizierten Modell waren die Art der Chemotherapie (ausschließlich im Vergleich von Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)), der PD-L1-IHC-Status, Lebermetastasen, und Anzahl der Risikofaktoren.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die mediane progressionsfreie Überlebenszeit geschätzt nach Kaplan-Meier (inklusive der 95%-KIs) und die HR als Effektschätzer einschließlich der korrespondierenden 95%-KIs. Kaplan-Meier-Kurven beider Behandlungsgruppen (einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf) werden abgebildet.</p> <p>In der Hauptanalyse (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)) wurde ein stratifiziertes Cox-</p>

Regressionsmodell verwendet. In den Sensitivitätsanalysen wurde für die Analysepopulation Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) zusätzlich ein unstratifiziertes Modell angewandt. Für die Analysepopulation Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) wurden sowohl ein stratifiziertes als auch ein unstratifiziertes Modell berechnet.

Erhebungszeitpunkte des Tumorstatus: Tumorerhebungen fanden protokollgemäß zu folgenden Zeitpunkten statt: Screening, Baseline, alle 9 Wochen ( $\pm 3$  Werktage) über 54 Wochen und danach alle 12 Wochen ( $\pm 6$  Werktage) bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Krankheitsprogression, Tod des Patienten oder der Patient fällt aus der Nachbeobachtung, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Der Tumorstatus sollte bei Patienten, die die Studie aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression abgebrochen hatten, wie geplant regelmäßig erhoben werden. Bei Patienten, die nach einer Progression mit Atezolizumab weiterbehandelt wurden, wurde der Tumorstatus bis zum Ende der Behandlung protokollgemäß erhoben. Die Überwachung des Tumorstatus wurde auch fortgesetzt, wenn der Patient eine nicht protokollkonforme, onkologische Behandlung erhielt, vorausgesetzt die Erkrankung war nicht progredient. Zusätzliche Untersuchungen des Tumorstatus waren im Ermessen des Prüfarztes möglich.

Die Analysen werden zum Datenschnitt vom 13.03.2017 dargestellt.

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrate; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAP: Statistischer Analyseplan

*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 den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) 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
IMvigor211	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Der Endpunkt wurde entsprechend RECIST v1.1 nach Eisenhauer et al. (2009) adäquat operationalisiert [13]. Das PFS wurde von den Prüfarzten nicht verblindet erhoben. Obwohl die Operationalisierung des PFS weitgehend auf objektiven Parametern beruht, kann nicht völlig ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzuteilung einen Einfluss auf die Bewertung des Tumorstatus durch die Prüfarzte hatte. Dennoch wird nicht angenommen, dass

diese vergleichsweise geringe subjektive Komponente zu einer bedeutenden Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts geführt haben könnte.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, und Patienten ohne PFS-Ereignis wurden adäquat zensiert.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die dargestellten Ergebnisse entsprechen den im Analyseplan beschriebenen Auswertungsstrategien. Allerdings wird zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab der Vergleich mit Vinflunin herangezogen. Dies entspricht der Vorgabe des G-BA hinsichtlich der zVT. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)) werden unterstützend dargestellt.

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

Weitere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS somit als hoch bewertet.

*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.*

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse des direkten Vergleichs von Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) stellen die für die Nutzenbewertung relevanten Analysen des progressionsfreien Überlebens dar. Diese waren a priori als Subgruppenanalysen definiert und entsprechen der Vorgabe des G-BA hinsichtlich der zVT (Vinflunin). Zusätzlich werden die Ergebnisse des Endpunkts für die Gesamtpopulation berichtet (Therapievergleich von Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)).

Für diesen Endpunkt werden die Ergebnisse zu folgenden Analysepopulationen dargestellt (Datenschnitt vom 13.03.2017):

- Hauptanalyse: Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V): 502 Patienten
- Sensitivitätsanalyse: Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G): 931 Patienten

Die Hauptanalyse ist die für die Nutzenbewertung relevante Analyse, die Sensitivitätsanalysen sind supportive Analysen. Details zu den Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 4-25 (Operationalisierung) beschrieben.

**Hauptanalyse*****Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)***

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)), stratifizierte Analyse

<b>Studie IMvigor211</b>	<b>Atezolizumab N=252</b>	<b>Vinflunin N=250</b>
Anzahl Ereignisse n (%)	220 (87,3)	218 (87,2)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95%-KI] <sup>a</sup>	2,1 [2,1; 2,2]	4,1 [3,7; 4,3]
<i>Stratifizierte Analyse<sup>b</sup></i>		
HR (Atezolizumab/ Vinflunin) [95%-KI]		1,19 [0,98; 1,44]
p-Wert <sup>c</sup>		0,0782
<sup>a</sup> Konfidenzintervalle berechnet nach der Brookmeyer-Crowley-Methode <sup>b</sup> stratifiziertes Cox-Regressionsmodell; Stratifikationsfaktoren: IC PD-L1-Status nach HistoGeneX/Lebermetastasen/Anzahl der Risikofaktoren <sup>c</sup> p-Wert berechnet mit Log-Rank Test HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall		

Die stratifizierte Analyse (HR: 1,19 [0,98; 1,44], p=0,0782) des sekundären Endpunkts PFS zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Atezolizumab und Vinflunin.

Die mediane Dauer des PFS betrug in der Atezolizumab-Gruppe 2,1 Monate und in der Vinflunin-Gruppe 4,1 Monate. Wie bereits weiter oben dargestellt, ist die Eignung des Endpunkts PFS für die Wirksamkeitsbeurteilung von Krebsimmuntherapien im Allgemeinen und Atezolizumab im Besonderen limitiert. In Abbildung 7 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS in beiden Behandlungsarmen dargestellt.

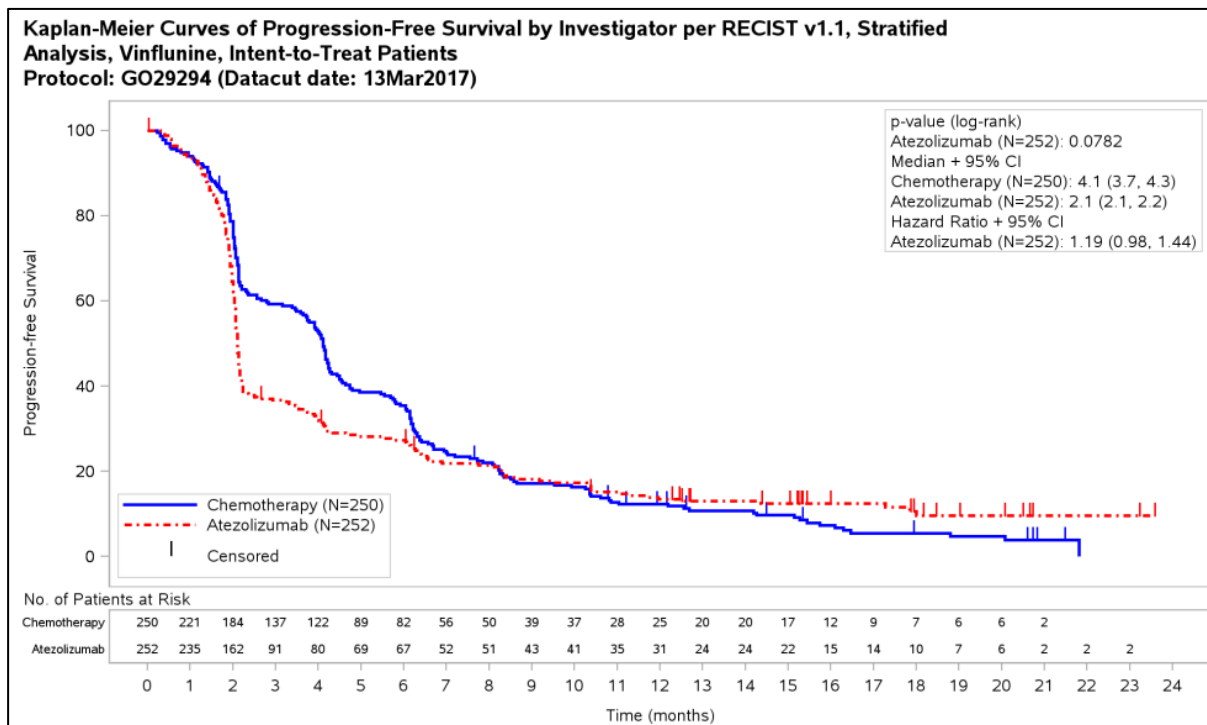


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT; Atezolizumab (V) versus Vinflunin (V), stratifizierte Analyse  
 CI: Konfidenzintervall

**Sensitivitätsanalyse**

**Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)**

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)), unstratifizierte Analyse

Studie IMvigor211	Atezolizumab N=252	Vinflunin N=250
Anzahl Ereignisse n (%)	220 (87,3)	218 (87,2)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95%-KI] <sup>a</sup>	2,1 [2,1; 2,2]	4,1 [3,7; 4,3]
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR (Atezolizumab/ Vinflunin) [95%-KI]	1,13 [0,94; 1,37]	
p-Wert <sup>b</sup>	0,2028	
<sup>a</sup> Konfidenzintervalle berechnet nach der Brookmeyer-Crowley-Methode <sup>b</sup> p-Wert berechnet mit Log-Rank Test HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall		

Die unstratifizierte Analyse (HR: 1,13 [0,94; 1,37], p=0,2028) des sekundären Endpunkts PFS zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Atezolizumab und Vinflunin.

Die mediane Dauer des PFS betrug in der Atezolizumab-Gruppe 2,1 Monate und in der Vinflunin-Gruppe 4,1 Monate.

### ***Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)***

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)), stratifizierte und unstratifizierte Analyse

<b>Studie IMvigor211</b>	<b>Atezolizumab N=467</b>	<b>Chemotherapie N=464</b>
Anzahl Ereignisse n (%)	407 (87,2)	410 (88,4)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95%-KI] <sup>a</sup>	2,1 [2,1; 2,2]	4,0 [3,4; 4,2]
<i>Stratifizierte Analyse<sup>b</sup></i>		
HR (Atezolizumab/Chemotherapie) [95%-KI]	1,10 [0,95; 1,26]	
p-Wert <sup>c</sup>	0,1953	
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR (Atezolizumab/Chemotherapie) [95%-KI]	1,06 [0,92; 1,22]	
p-Wert <sup>c</sup>	0,4094	
<sup>a</sup> Konfidenzintervalle berechnet nach der Brookmeyer-Crowley-Methode		
<sup>b</sup> stratifiziertes Cox-Regressionsmodell; Stratifikationsfaktoren: IC PD-L1-Status nach HistoGeneX/Lebermetastasen/Anzahl der Risikofaktoren		
<sup>c</sup> p-Wert berechnet mit Log-Rank Test		
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall		

Die Ergebnisse für den Endpunkt PFS in der gesamten Studienpopulation sind konsistent mit dem Therapievergleich Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V). Weder in der stratifizierten Analyse (HR: 1,10 [0,95; 1,26], p=0,1953), noch in der unstratifizierten Analyse (HR: 1,06 [0,92; 1,22], p=0,4094) ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G).

Die mediane Dauer des PFS betrug in der Atezolizumab-Gruppe 2,1 Monate und in der Gesamtpopulation der Chemotherapie 4,0 Monate. Abbildung 8 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben in den beiden Studienarmen. Die beiden Ereigniszeitkurven überkreuzen sich, und etwa ab dem achten Behandlungsmonat ist das Risiko eines PFS-Events im Atezolizumab-Arm gegenüber dem Chemotherapie-Arm reduziert.

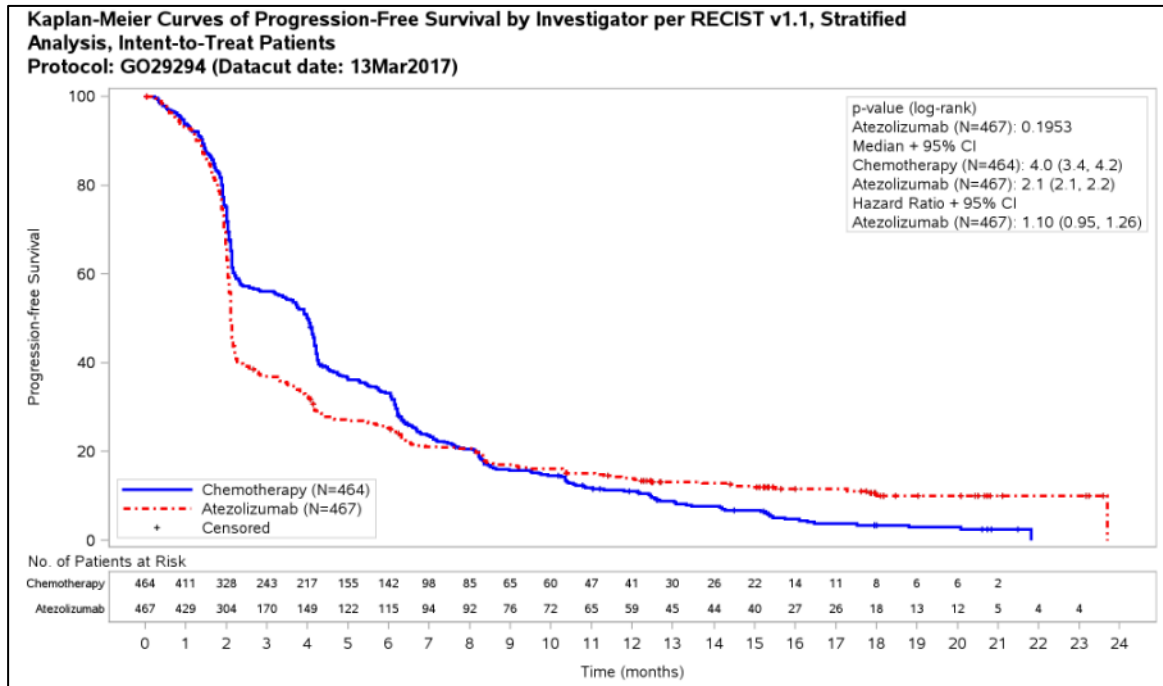


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Endpunkt PFS aus RCT; Atezolizumab (G) versus Chemotherapie (G), stratifizierte Analyse

CI: Konfidenzintervall

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

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung und Bewertung der Endpunkte erfolgte nach international akzeptierten Standards, die so auch in den Leitlinien beschrieben und durchgeführt werden [10, 67].

Das progressionsfreie Überleben war operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Tumorprogression wurde durch den Prüfarzt mittels RECIST v1.1 bestimmt. Eine Beurteilung des Therapieansprechens bzw. einer Tumorprogression findet auch in der medizinischen Praxis in Deutschland über bildgebende Verfahren statt.

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

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

#### 4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT

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

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

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

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

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



Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 0). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung Endpunkt Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
IMvigor211	<p>Das Tumoransprechen wurde als objektive Ansprechrates (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR) und als Gesamtüberleben von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen erhoben. Das Tumoransprechen wurde mittels RECIST v1.1 durch den Prüfarzt bestimmt. ORR und DOR stellten sekundäre Endpunkte der Studie dar. Analysen des ORR und der DOR auf Basis eines durch eine Folgeuntersuchung bestätigten PR oder CR waren als explorative Analysen a priori geplant.</p> <p>Dargestellt werden die ITT-Analysen zum Vergleich von Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) und zum Vergleich von Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) (Vinflunin plus Taxane). Noch vor der Randomisierung wurde die geplante Behandlungsmethode (Vinflunin oder Taxane) durch den Prüfarzt für alle 931 Patienten festgelegt, dadurch wurde eine Stratifizierung bezüglich Vinflunin und Taxanen vorgenommen. Erst danach wurden die Patienten auf Atezolizumab oder Chemotherapie randomisiert. In der Kontrollgruppe entspricht die Stratifizierung somit der tatsächlichen Behandlung mit Vinflunin oder Taxanen. Im Atezolizumab-Behandlungsarm entstehen somit auch zwei Stratifikationsgruppen: Die auf Vinflunin stratifizierten Patienten und die auf Taxane stratifizierten Patienten. Dies stellt sicher, dass auch für den Subgruppenvergleich Atezolizumab gegen Vinflunin eine valide Randomisierung gegeben ist und das ITT-Prinzip gilt.</p> <p><u>Objektive Ansprechrates (ORR):</u></p> <p>Die ORR war definiert als der Anteil der Patienten mit durch eine Folgeuntersuchung bestätigter CR oder PR. Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten oder bei denen nach Baseline keine Tumorbeurteilung durchgeführt wurde, wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>Zusätzlich zum bestätigten Ansprechen wurde auch das als sekundärer Endpunkt präspezifizierte unbestätigte Ansprechen ausgewertet und dargestellt.</p> <p><i>Analyse:</i> Alle randomisierten Patienten, deren Erkrankung zur Baseline-Visite messbar war (Prüfarzt-Einschätzung mittels RECIST v1.1), wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurden die relativen und absoluten Effektmaße (RR, Odds Ratio, Risikodifferenz) und die zugehörigen zweiseitigen 95%-KI mit der SAS-Prozedur GENMOD berechnet und dargestellt. Bei den stratifizierten Berechnungen wurden zusätzlich noch die Stratifizierungsvariablen in das Modell mit aufgenommen. Ein Wald-Test wurde für das relative Risiko durchgeführt.</p> <p><u>Gesamtüberleben von Patienten mit objektivem Ansprechen:</u></p> <p>Das Gesamtüberleben von Patienten mit ORR wurde definiert als Zeit zwischen dem ersten</p>

Auftreten eines objektiven Ansprechens (CR oder PR) und dem Tod des Patienten, unabhängig von der Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts noch am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an welchem der Patient nachweislich am Leben war, zensiert.

*Analyse:* Die Analyse zum Gesamtüberleben von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen basierte auf einer nicht-randomisierten Teilpopulation von Patienten, die ein objektives Ansprechen (CR oder PR) aufwiesen. Im statistischen Analyseplan war diese Analyse nicht vorgesehen. In diesem Dossier wurden die Unterschiede im Gesamtüberleben von Patienten mit bestätigtem ORR zwischen den Behandlungsgruppen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig) auf einem Signifikanzniveau von 5% dargestellt. Die HR und das zugehörige 95%-KI wurden über ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell berechnet.

Das mediane Überleben von Patienten mit objektivem Ansprechen wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und das 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer-Crowley berechnet. Die Kaplan-Meier-Kurven beider Behandlungsgruppen (einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf) werden dargestellt.

Die Analyse zum Gesamtüberleben wurde konfirmatorisch auch für Patienten mit objektivem Ansprechen nach erster Response durchgeführt.

#### Dauer des Ansprechens (DOR):

Die DOR war definiert als Zeit zwischen dem ersten Auftreten eines objektiven Ansprechens (CR oder PR) und einer Krankheitsprogression (Prüfarzt-Einschätzung mittels RECIST v1.1) oder Tod des Patienten, unabhängig von der Ursache. Dabei wurde das Ereignis berücksichtigt, welches zuerst auftrat. Patienten, die zum Datenschnitt noch am Leben waren oder nach dem Erreichen eines Ansprechens keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung vor dem Datenschnitt zensiert. Falls nach dem ersten Erreichen eines CR oder PR keine weitere Tumorbeurteilung vorlag, wurde das DOR zum Zeitpunkt des ersten Erreichens eines CR oder PR plus einen Tag zensiert.

*Analyse:* Die Analyse zum DOR basierte auf einer nicht-randomisierten Teilpopulation von Patienten die ein objektives Ansprechen (CR oder PR) aufwiesen. Im statistischen Analyseplan war für DOR keine formale Hypothesenprüfung vorgesehen. In diesem Dossier wurden die Unterschiede in der Dauer des Ansprechens zwischen den Behandlungsgruppen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig) auf einem Signifikanzniveau von 5% dargestellt. Die HR und das zugehörige 95% KI wurden über ein stratifiziertes und unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren im stratifizierten Modell waren die Art der Chemotherapie (ausschließlich im Vergleich von Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)), der PD-L1-IHC-Status, Lebermetastasen und Anzahl der Risikofaktoren.

Die mediane Dauer des Ansprechens wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und das 95% KI nach der Methode von Brookmeyer-Crowley berechnet. Die Kaplan-Meier-Kurven beider Behandlungsgruppen (einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf) werden dargestellt.

In der Hauptanalyse (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)) wurde der Behandlungseffekt im bestätigten objektiven Ansprechen mittels stratifizierten OR und RR sowie der ARD dargestellt. Unterschiede in der Dauer des bestätigten objektiven Ansprechens sowie im Gesamtüberleben nach Ansprechen wurden mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet.

In den Sensitivitätsanalysen wurde für die Analysepopulation Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) zusätzlich der Behandlungseffekt im bestätigten objektiven Ansprechen mittels unstratifizierten OR und RR sowie der ARD dargestellt. Des Weiteren wurde der Behandlungseffekt im nicht bestätigten objektiven Ansprechen mittels un-/stratifizierten OR und RR sowie der ARD dargestellt. Die Behandlungseffekte in der Dauer des Ansprechens wurden für das bestätigte Ansprechen mit unstratifizierten Cox-Regressionsmodellen und beim unbestätigten Ansprechen mit un-/stratifizierten Cox-Regressionsmodellen analysiert. Für das Gesamtüberleben nach unbestätigtem objektivem Ansprechen wurde ein un-/stratifiziertes Modell verwendet.

<p>Für die Analysepopulation Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) wurde der Behandlungseffekt im un-/bestätigten objektiven Ansprechen mittels un-/stratifizierten OR und RR sowie ARD dargestellt. Für Unterschiede in der Dauer des un-/bestätigten objektiven Ansprechens wurde sowohl ein stratifiziertes (Chemotherapie als zusätzlicher Stratifizierungsfaktor) als auch ein unstratifiziertes Modell berechnet. Für das Gesamtüberleben nach un-/ bestätigtem objektiven Ansprechen wurde ein un-/stratifiziertes Modell berechnet.</p> <p>Der Datenschnitt vom 13.03.2017 ist dargestellt.</p>
<p>ARD: Absolute Risikodifferenz; CR: vollständiges Tumoransprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; IC: Tumorinfiltrierende Immunzelle; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrare; PR: Partielles Tumoransprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan</p>

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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
IMvigor211 ORR	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
IMvigor211 DOR	niedrig	nein	nein	ja	nein	hoch
IMvigor211 OS in Respondern	niedrig	nein	nein	ja	nein	hoch
ITT: Intention To Treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Für das Tumoransprechen werden die bestätigte objektive Ansprechrare und die Dauer des bestätigten objektiven Ansprechens berücksichtigt. Die Endpunkte wurden entsprechend RECIST v1.1 angemessen operationalisiert, allerdings nicht verblindet durch die Prüfarzte erhoben.

Für das bestätigte objektive Ansprechen wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Die Dauer des bestätigten Ansprechens und das Gesamtüberleben der Patienten mit bestätigtem Tumoransprechen basiert auf einer nicht randomisierten Teilpopulation der Studie IMvigor211 (Patienten mit PR oder CR). 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 Ansprechens (bzw. des Überlebens) in Zusammenhang mit der objektiven Ansprechrates betrachtet wird, sind die Analysen dennoch valide. Die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzip bei der Dauer des Ansprechens (bzw. des Überlebens) führt somit nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Aufgrund des Wirkmechanismus von Atezolizumab und aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für die gegenständlichen Endpunkte als hoch eingestuft.

*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.*

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse des direkten Vergleichs von Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) stellen die für die Nutzenbewertung relevanten Analysen des Tumoransprechens dar. Diese waren a priori als Subgruppenanalysen definiert und entsprechen der Vorgabe des G-BA hinsichtlich der zVT (Vinflunin). Zusätzlich werden die Ergebnisse des Endpunkts für die Gesamtpopulation berichtet (Therapievergleich von Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)).

Für die vorliegenden Endpunkte werden die Ergebnisse zu folgenden Analysepopulationen dargestellt, jeweils zum Datenschnitt vom 13.03.2017:

- Hauptanalyse: Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V): 495 auswertbare Patienten
- Sensitivitätsanalyse: Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G): 923 auswertbare Patienten

Die Hauptanalyse ist die für die Nutzenbewertung relevante Analyse, die Sensitivitätsanalysen sind supportive Analysen. Details zu den Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 4-30 (Operationalisierung) beschrieben.

**Hauptanalyse*****Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)***

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt bestätigtes Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)), stratifizierte Analyse

Studie IMvigor211	Atezolizumab N=248	Vinflunin N=247
<b>ORR (bestätigt)</b>		
Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen (n <sup>a</sup> [%])	31 (12,5)	40 (16,2)
<i>Stratifizierte Analyse</i>		
RR [95%-KI] <sup>b</sup> , p-Wert <sup>c</sup>	0,69 [0,45; 1,05], 0,0862	
OR [95%-KI] <sup>b</sup>	0,70 [0,41; 1,18]	
ARD [95%-KI] <sup>b</sup>	-0,01 [-0,07; 0,04]	
<b>DOR (bestätigt)</b>		
Anzahl der Patienten in der Analyse	31	40
Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (38,7)	30 (75,0)
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen DOR (Monate) [95%-KI] <sup>d</sup>	15,9 [9,9; n.b.]	8,3 [6,2; 13,2]
<i>Stratifizierte Analyse</i>		
HR <sup>e</sup>	0,43	
[95%-KI] <sup>e</sup>	[0,21; 0,87]	
p-Wert <sup>f</sup>	0,0161	
<b>Gesamtüberleben von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen</b>		
Anzahl der Patienten in der Analyse	31	40
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (12,9)	17 (42,5)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Gesamtüberlebens von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen (Monate) [95%-KI] <sup>d</sup>	n.b. [n.b; n.b.]	21,8 [16,3; n.b.]
<i>Stratifizierte Analyse</i>		
HR <sup>e</sup>	0,25	
[95%-KI] <sup>e</sup>	[0,08; 0,79]	
p-Wert <sup>f</sup>	0,0118	

Studie IMvigor211	Atezolizumab N=248	Vinflunin N=247
<p><sup>a</sup> Anzahl der Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen</p> <p><sup>b</sup> Log-binomiales Regressionsmodell (RR), logistisches Regressionsmodell (OR), binomiales Regressionsmodell (ARD)</p> <p><sup>c</sup> p-Wert berechnet mit Wald-Test</p> <p><sup>d</sup> Konfidenzintervalle berechnet nach Brookmeyer-Crowley</p> <p><sup>e</sup> stratifiziertes Cox-Regressionsmodell; Stratifikationsfaktoren: IC PD-L1-Status nach HistoGeneX/Lebermetastasen/Anzahl der Risikofaktoren</p> <p><sup>f</sup> p-Wert berechnet mit Log-Rank Test</p> <p>ARD: Absolute Risikodifferenz, DOR: Dauer des Ansprechens, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: nicht bestimmbar, OR: Odds Ratio, ORR: Objektive Ansprechrate, RR: Relatives Risiko</p>		

### *Objektive Ansprechrate (ORR)*

Der Anteil der Patienten, die objektiv auf die Therapie ansprachen (bestätigte PR oder CR), unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen der Atezolizumab-Gruppe und der Vinflunin-Gruppe (RR: 0,69 [0,45; 1,05], p=0,0862) (siehe Tabelle 4-32).

### *Dauer des Ansprechens (DOR)*

Von den 31 Patienten im Atezolizumab-Arm, die ein bestätigtes objektives Tumoransprechen zeigten, trat bei 12 (38,7%) Patienten ein Ereignis auf (Krankheitsprogression oder Tod). Im Vinflunin-Arm trat unter den insgesamt 40 Patienten mit objektivem Tumoransprechen bei 30 (75,0%) Patienten ein Ereignis auf. Die Zeit bis zum Ereignis lag in der Atezolizumab-Gruppe im Median bei 15,9 Monaten und war damit um 7,6 Monate länger als in der Vinflunin-Gruppe mit einem Median von 8,3 Monaten. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist in der stratifizierten Analyse (HR: 0,43 [0,21; 0,87], p=0,0161) statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin (siehe Tabelle 4-32). Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die beiden Behandlungsarme sind in Abbildung 10 dargestellt.

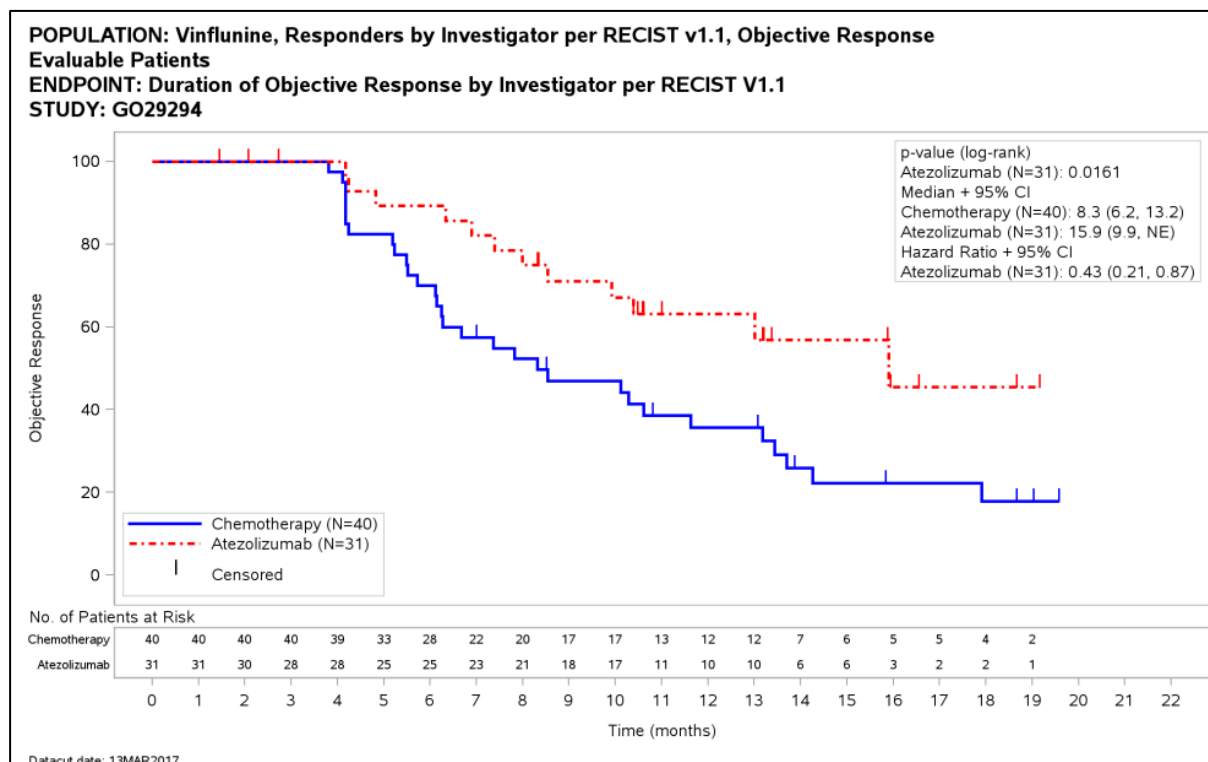


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Endpunkt Dauer des bestätigten Ansprechens aus RCT; Atezolizumab (V) versus Vinflunin (V), stratifizierte Analyse

CI: Konfidenzintervall; NE: Not Estimable (nicht bestimmbar)

#### *Gesamtüberleben von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen (OR)*

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen sind in Abbildung 11 für beide Behandlungsarme dargestellt. Von den 31 Patienten im Atezolizumab-Arm, die ein objektives Tumoransprechen zeigten, trat bei nur 4 (12,9%) Patienten ein Todesfall bis zur Primäranalyse auf. Im Vinflunin-Arm trat unter den insgesamt 40 Patienten mit objektivem Tumoransprechen bei 17 (42,5%) Patienten ein Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist in der stratifizierten Analyse (HR: 0,25 [0,08; 0,79],  $p=0,0118$ ) statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab (siehe Tabelle 4-32).

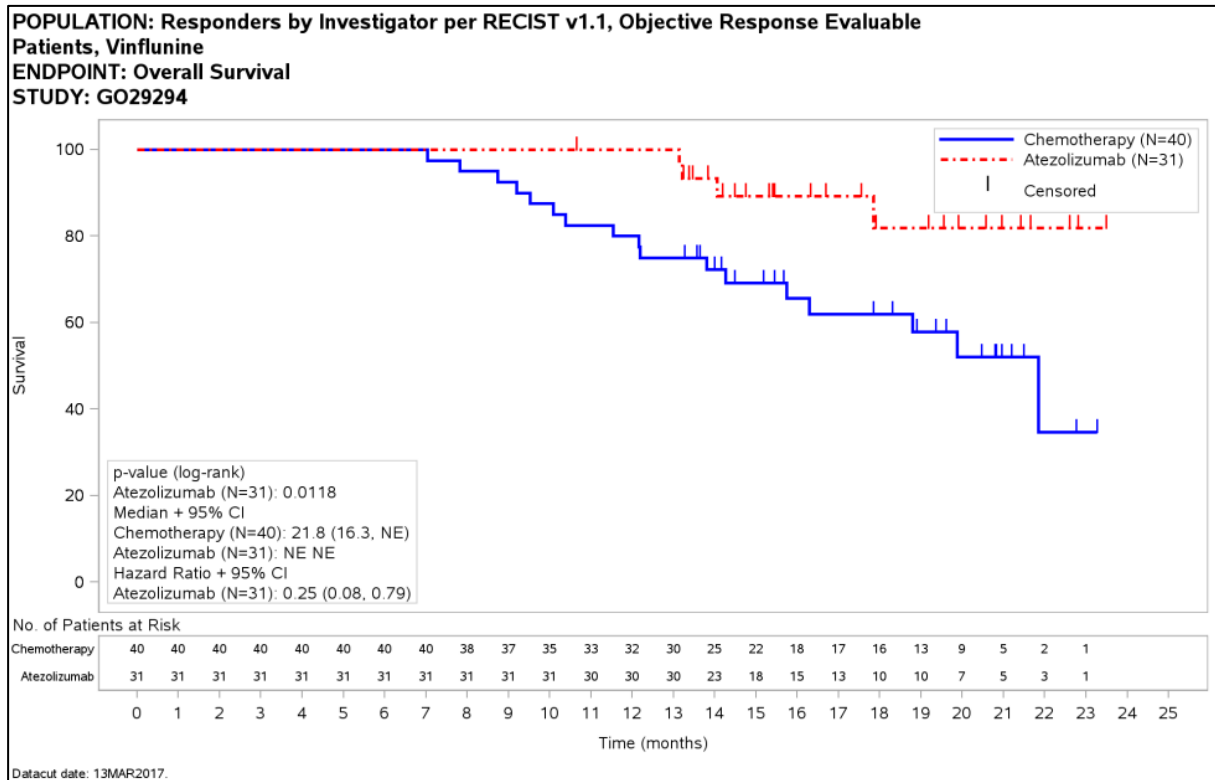


Abbildung 11: Gesamtüberleben von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen; Atezolizumab (V) versus Vinflunin (V), stratifizierte Analyse  
CI: Konfidenzintervall; NE: Not Estimable (nicht bestimmbar)

### Sensitivitätsanalysen

In der Sensitivitätsanalyse werden für den Vergleich Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) alle unstratifizierten Auswertungen des bestätigten Tumoransprechens (ORR, DOR und Gesamtüberleben der Responder) dargestellt sowie stratifizierte und unstratifizierte Auswertungen des nicht durch eine Folgeuntersuchung bestätigten Tumoransprechens. Des Weiteren werden für den Vergleich Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) stratifizierte und unstratifizierte Analysen für das bestätigte sowie nicht-bestätigte Tumoransprechen dargestellt.



***Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)****Bestätigtes Ansprechen, unstratifizierte Analysen*

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt bestätigtes Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)), unstratifizierte Analyse

<b>Studie IMvigor211</b>	<b>Atezolizumab N=248</b>	<b>Vinflunin N=247</b>
<b>ORR (bestätigt)</b>		
Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen (n <sup>a</sup> [%])	31 (12,5)	40 (16,2)
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
RR [95%-KI] <sup>b</sup> , p-Wert <sup>c</sup>	0,77 [0,50; 1,19], 0,2430	
OR [95%-KI] <sup>b</sup>	0,74 [0,45; 1,23]	
ARD [95%-KI]	-0,04 [-0,10; 0,02]	
<b>DOR (bestätigt)</b>		
Anzahl der Patienten in der Analyse	31	40
Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (38,7)	30 (75,0)
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen DOR (Monate) [95%-KI] <sup>d</sup>	15,9 [9,9; n.b.]	8,3 [6,2; 13,2]
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR <sup>e</sup>	0,46	
[95%-KI] <sup>e</sup>	[0,23; 0,90]	
p-Wert <sup>f</sup>	0,0200	
<b>Gesamtüberleben von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen</b>		
Anzahl der Patienten in der Analyse	31	40
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (12,9)	17 (42,5)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Gesamtüberlebens von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen (Monate) [95%-KI] <sup>d</sup>	n.b. [n.b; n.b.]	21,8 [16,3; n.b.]
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR <sup>e</sup>	0,27	
[95%-KI] <sup>e</sup>	[0,09; 0,81]	
p-Wert <sup>f</sup>	0,0124	

Studie IMvigor211	Atezolizumab N=248	Vinflunin N=247
<p><sup>a</sup> Anzahl der Patienten mit Ansprechen  <sup>b</sup> Log-binomiales Regressionsmodell (RR), logistisches Regressionsmodell (OR), binomiales Regressionsmodell (ARD)  <sup>c</sup> p-Wert berechnet mit Wald-Test  <sup>d</sup> Konfidenzintervalle berechnet nach Brookmeyer-Crowley  <sup>e</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell  <sup>f</sup> p-Wert berechnet mit Log-Rank Test</p> <p>ARD: Absolute Risikodifferenz, DOR: Dauer des Ansprechens, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: nicht bestimmbar, OR: Odds Ratio, ORR: Objektive Ansprechrates, RR: Relatives Risiko</p>		

### *Objektive Ansprechrates (ORR)*

Der Anteil der Patienten, die objektiv auf die Therapie ansprachen (bestätigte PR oder CR), unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen der Atezolizumab-Gruppe und der Vinflunin-Gruppe (RR: 0,77 [0,50; 1,19], p=0,2430) (siehe Tabelle 4-33).

### *Dauer des bestätigten Ansprechens (DOR)*

Von den 31 Patienten im Atezolizumab-Arm, die ein bestätigtes objektives Tumoransprechen zeigten, trat bei 12 (38,7%) Patienten ein Ereignis auf (Krankheitsprogression oder Tod). Im Vinflunin-Arm trat unter den insgesamt 40 Patienten mit objektivem Tumoransprechen bei 30 (75,0%) Patienten ein Ereignis auf. Die Zeit bis zum Ereignis lag in der Atezolizumab-Gruppe im Median bei 15,9 Monaten und war damit um 7,6 Monate länger als in der Vinflunin-Gruppe mit einem Median von 8,3 Monaten. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist in der unstratifizierten Analyse (HR: 0,46 [0,23; 0,90], p=0,0200) statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin (siehe Tabelle 4-33).

### *Gesamtüberleben von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen (OR)*

Die Kaplan-Meier-Kurven für die unstratifizierte Analyse des Gesamtüberlebens von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen sind in Abbildung 12 für beide Behandlungsarme dargestellt. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist in der unstratifizierten Analyse (HR: 0,27 [0,09; 0,81], p=0,0124) statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab (siehe Tabelle 4-33).

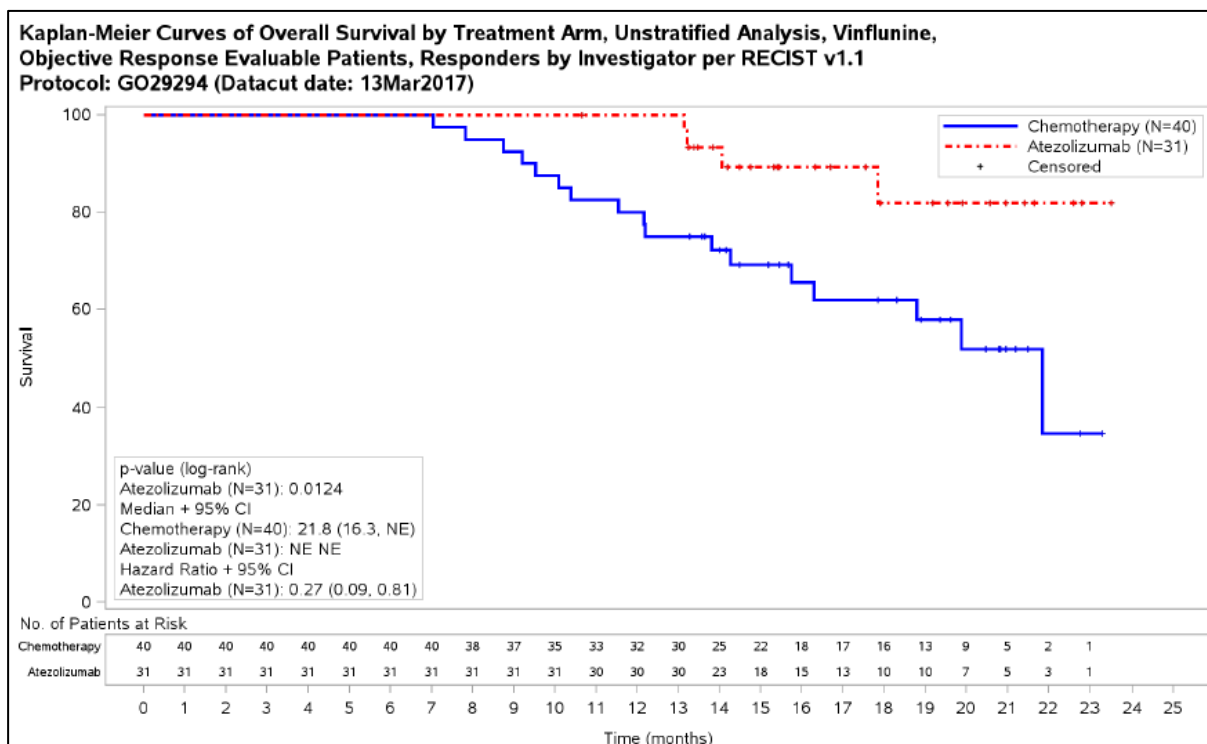


Abbildung 12: Gesamtüberleben von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen; Atezolizumab (V) versus Vinflunin (V), unstratifizierte Analyse  
CI: Konfidenzintervall; NE: Not Estimable (nicht bestimmbar)

**Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)**

*Bestätigtes Ansprechen, stratifizierte und unstratifizierte Analysen*

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt bestätigtes Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)), stratifizierte und unstratifizierte Analysen

Studie IMvigor211	Atezolizumab N=462	Chemotherapie N=461
<b>ORR (bestätigt)</b>		
Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen (n <sup>a</sup> [%])	62 (13,4)	62 (13,4)
<i>Stratifizierte Analyse</i>		
RR [95%-KI] <sup>b</sup> , p-Wert <sup>c</sup>	0,94 [0,68; 1,29], 0,7063	
OR [95%-KI] <sup>b</sup>	0,99 [0,67; 1,46]	
ARD [95%-KI]	0,01 [-0,03; 0,05]	
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
RR [95%-KI] <sup>b</sup> , p-Wert <sup>c</sup>	1,00 [0,72; 1,38], 0,9897	
OR [95%-KI] <sup>b</sup>	1,00 [0,68; 1,46]	

Studie IMvigor211	Atezolizumab N=462	Chemotherapie N=461
ARD [95%-KI]	0,00 [-0,04; 0,04]	
<b>DOR (bestätigt)</b>		
Anzahl der Patienten in der Analyse	62	62
Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (37,1)	49 (79,0)
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen DOR (Monate) [95%-KI] <sup>d</sup>	21,7 [13,0; 21,7]	7,4 [6,1; 10,3]
<i>Stratifizierte Analyse</i>		
HR <sup>e</sup>	0,35	
[95%-KI] <sup>e</sup>	[0,20; 0,61]	
p-Wert <sup>f</sup>	0,0001	
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR <sup>g</sup>	0,35	
[95%-KI] <sup>g</sup>	[0,21; 0,58]	
p-Wert <sup>f</sup>	<0,0001	
<b>Gesamtüberleben von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen</b>		
Anzahl der Patienten in der Analyse	62	62
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (12,9)	28 (45,2)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Gesamtüberlebens von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen (Monate) [95%-KI] <sup>d</sup>	n.b. [n.b; n.b.]	19,9 [15,8; 22,8]
<i>Stratifizierte Analyse</i>		
HR <sup>e</sup>	0,22	
[95%-KI] <sup>e</sup>	[0,09; 0,51]	
p-Wert <sup>f</sup>	0,0001	
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR <sup>g</sup>	0,24	
[95%-KI] <sup>g</sup>	[0,11; 0,52]	
p-Wert <sup>f</sup>	0,0001	
<sup>a</sup> Anzahl der Patienten mit Ansprechen <sup>b</sup> Log-binomiales Regressionsmodell (RR), logistisches Regressionsmodell (OR), binomiales Regressionsmodell (ARD) <sup>c</sup> p-Wert berechnet mit Wald-Test <sup>d</sup> Konfidenzintervalle berechnet nach Brookmeyer-Crowley <sup>e</sup> stratifiziertes Cox-Regressionsmodell; Stratifikationsfaktoren: IC PD-L1-Status nach HistoGeneX/Lebermetastasen/Anzahl der Risikofaktoren <sup>f</sup> p-Wert berechnet mit Log-Rank Test <sup>g</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell ARD: Absolute Risikodifferenz, DOR: Dauer des Ansprechens, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: nicht bestimmbar, OR: Odds Ratio, ORR: Objektive Ansprechrate, RR: Relatives Risiko		

*Objektive Ansprechrates (ORR)*

Der Anteil der Patienten, die objektiv auf die Therapie ansprachen (bestätigte PR oder CR), war in der Atezolizumab-Gruppe und der Chemotherapie-Gruppe im Gruppenvergleich weder in der stratifizierten noch in der unstratifizierten Analyse statistisch signifikant unterschiedlich (RR: 0,94 [0,68; 1,29],  $p=0,7063$ ) (siehe Tabelle 4-34).

*Dauer des bestätigten Ansprechens (DOR)*

Die Analysen der Gesamtpopulation sind konsistent mit den Ergebnissen des Vergleichs von Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V). Von den jeweils 62 Patienten pro Gruppe, die ein objektives Tumoransprechen zeigten, trat bei 23 (37,1%) der Patienten der Atezolizumab-Gruppe und 49 (79,0%) der Patienten der Chemotherapie-Gruppe ein Ereignis auf (Krankheitsprogression oder Tod). Die Zeit bis zum Ereignis lag in der Atezolizumab-Gruppe im Median bei 21,7 Monaten und war damit um 14,3 Monate länger als in der Chemotherapie-Gruppe mit einem Median von 7,4 Monaten. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist sowohl in der stratifizierten Analyse (HR: 0,35 [0,20; 0,61],  $p=0,0001$ ) als auch in der unstratifizierten Analyse (HR: 0,35 [0,21; 0,58],  $p<0,0001$ ) statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie (siehe Tabelle 4-34). Die Kaplan-Meier-Kurven der stratifizierten Analyse für die beiden Behandlungsarme sind für den Endpunkt Dauer des Ansprechens in Abbildung 13 dargestellt.

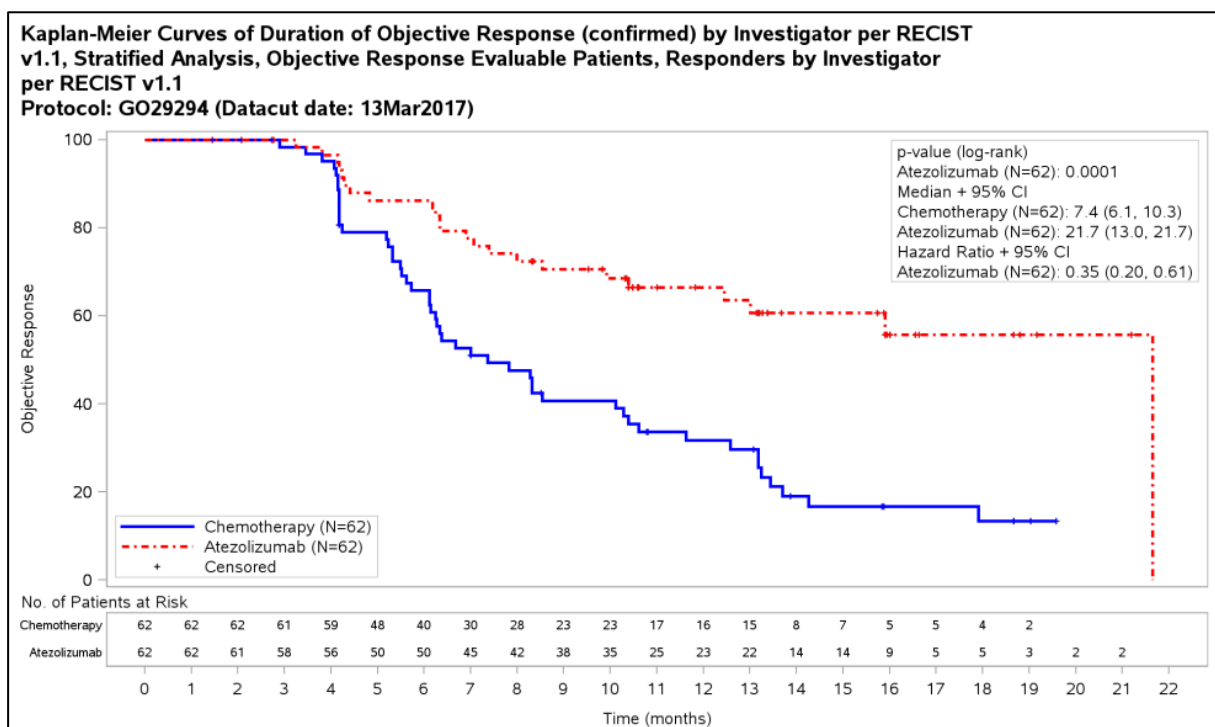


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für Endpunkt Dauer des Ansprechens aus RCT; Atezolizumab (G) versus Vinflunin (G), stratifizierte Analyse  
 CI: Konfidenzintervall

*Gesamtüberleben von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen (OR)*

Die Kaplan-Meier-Kurven für die stratifizierte Analyse des Gesamtüberlebens von Patienten mit objektivem Ansprechen sind in Abbildung 14 für beide Behandlungsarme dargestellt. Von den 62 Patienten im Atezolizumab-Arm, die ein objektives Tumoransprechen zeigten, trat bei nur 8 (12,9%) Patienten ein Todesfall bis zum finalen Datenschnitt auf. Im Chemotherapie-Arm trat unter den insgesamt 62 Patienten mit objektivem Tumoransprechen bei 28 (45,2%) Patienten ein Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist in der stratifizierten Analyse (HR: 0,22 [0,09; 0,51],  $p=0,0001$ ) statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab (siehe Tabelle 4-34). Die Ergebnisse der unstratifizierten Analyse bestätigen die Ergebnisse der stratifizierten Analyse.

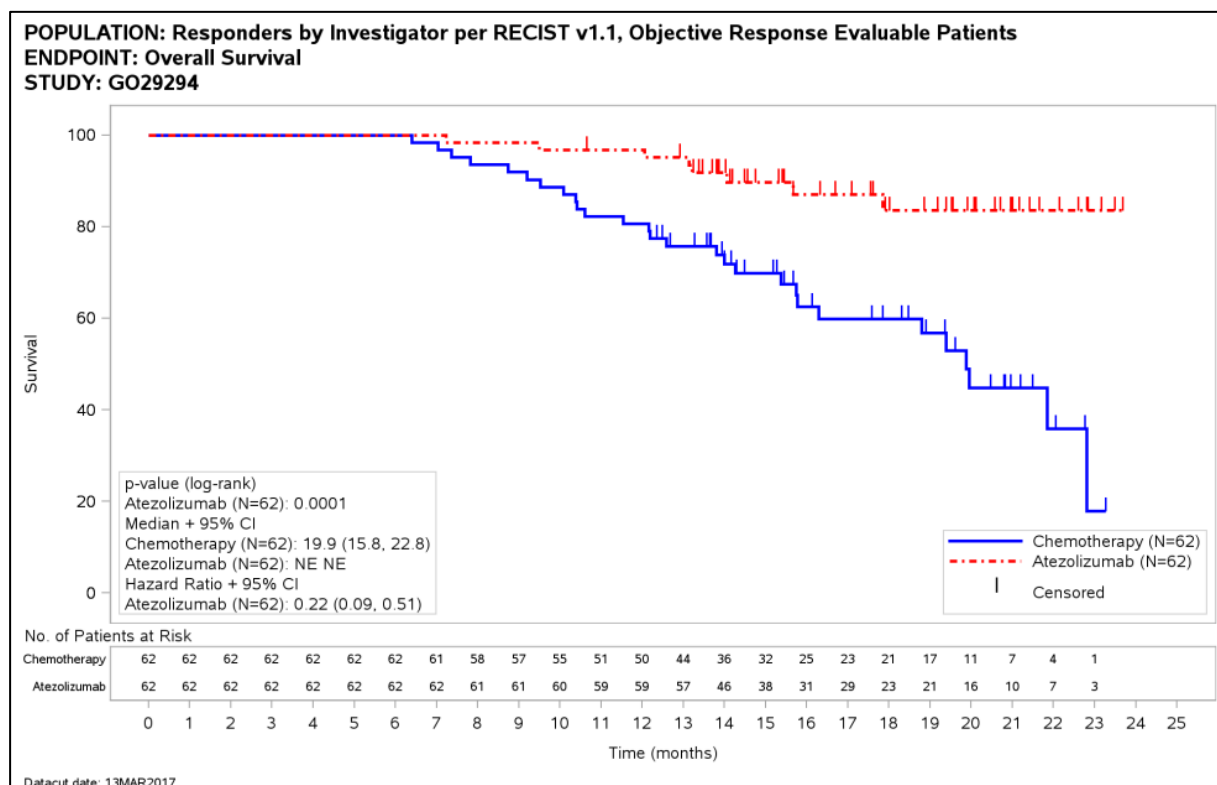


Abbildung 14: Gesamtüberleben von Patienten mit objektivem Ansprechen; Atezolizumab (G) versus Chemotherapie (G), stratifizierte Analyse

CI: Konfidenzintervall, NE: Not Estimable (nicht bestimmbar)

***Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)****Nicht bestätigtes Ansprechen, stratifizierte und unstratifizierte Analysen*

In der unbestätigten Ansprechrate ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den Vinflunin-Arm mit 21,9 vs. 14,5% ( $p=0,0151$  in der stratifizierten Analyse bzw.  $p=0,0362$  in der unstratifizierten Analyse) (siehe Tabelle 4-35).

Darüber hinaus bestätigten die Auswertungen des nicht bestätigten Ansprechens bezüglich der DOR und des Gesamtüberlebens der Responder die Hauptanalyse.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt nicht bestätigtes Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)), stratifizierte und unstratifizierte Analyse

Studie IMvigor211	Atezolizumab N=248	Vinflunin N=247
<b>ORR (nicht bestätigt)</b>		
Patienten mit nicht bestätigtem objektivem Ansprechen (n <sup>a</sup> [%])	36 (14,5)	54 (21,9)
<i>Stratifizierte Analyse</i>		
RR [95%-KI] <sup>b</sup> , p-Wert <sup>c</sup>	0,63 [0,43; 0,91], 0,0151	
OR [95%-KI] <sup>b</sup>	0,58 [0,36; 0,93]	
ARD [95%-KI] <sup>b</sup>	-0,06 [-0,13; 0,00]	
Patienten mit nicht bestätigtem objektivem Ansprechen (n <sup>a</sup> [%])	36 (14,5)	54 (21,9)
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
RR [95%-KI] <sup>b</sup> , p-Wert <sup>c</sup>	0,66 [0,45; 0,97], 0,0362	
OR [95%-KI] <sup>b</sup>	0,61 [0,38; 0,97]	
ARD [95%-KI]	-0,07 [-0,14; -0,01]	
<b>DOR (nicht bestätigt)</b>		
Anzahl der Patienten in der Analyse	36	54
Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (44,4)	43 (79,6)
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen DOR (Monate) [95%-KI] <sup>d</sup>	13,0 [8,0; n.b.]	6,1 [5,2; 8,5]
<i>Stratifizierte Analyse</i>		
HR <sup>e</sup>	0,41	
[95%-KI] <sup>e</sup>	[0,23; 0,75]	
p-Wert <sup>f</sup>	0,0030	
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR <sup>e</sup>	0,45	
[95%-KI] <sup>e</sup>	[0,25; 0,81]	

Studie IMvigor211	Atezolizumab N=248	Vinflunin N=247
p-Wert <sup>f</sup>	0,0059	
<b>Gesamtüberleben von Patienten mit nicht bestätigtem objektivem Ansprechen</b>		
Anzahl der Patienten in der Analyse	36	54
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (13,9%)	29 (53,7%)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Gesamtüberlebens von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen (Monate) [95%-KI] <sup>d</sup>	n.b. [n.b; n.b.]	18,8 [13,8; 21,9]
<i>Stratifizierte Analyse</i>		
HR <sup>e</sup>	0,19	
[95%-KI] <sup>e</sup>	[0,07; 0,50]	
p-Wert <sup>f</sup>	0,0002	
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR <sup>e</sup>	0,21	
[95%-KI] <sup>e</sup>	[0,08; 0,54]	
p-Wert <sup>f</sup>	0,0004	
<sup>a</sup> Anzahl der Patienten mit Ansprechen <sup>b</sup> Log-binomiales Regressionsmodell (RR), logistisches Regressionsmodell (OR), binomiales Regressionsmodell (ARD) <sup>c</sup> p-Wert berechnet mit Wald-Test <sup>d</sup> Konfidenzintervalle berechnet nach Brookmeyer-Crowley <sup>e</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell <sup>f</sup> p-Wert berechnet mit Log-Rank Test  ARD: Absolute Risikodifferenz, DOR: Dauer des Ansprechens, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: nicht bestimmbar, OR: Odds Ratio, ORR: Objektive Ansprechrate, RR: Relatives Risiko		

### ***Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)***

#### *Nicht bestätigtes Ansprechen, stratifizierte und unstratifizierte Analysen*

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt nicht bestätigtes Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)), stratifizierte und unstratifizierte Analysen

Studie IMvigor211	Atezolizumab N=462	Chemotherapie N=461
<b>ORR (nicht bestätigt)</b>		
Patienten mit nicht bestätigtem objektivem Ansprechen (n <sup>a</sup> [%])	71 (15,4%)	96 (20,8%)
<i>Stratifizierte Analyse</i>		
RR [95%-KI] <sup>b</sup> , p-Wert <sup>c</sup>	0,73 [0,56; 0,95], 0,0206	
OR [95%-KI] <sup>b</sup>	0,68 [0,48; 0,96]	



<b>Studie IMvigor211</b>	<b>Atezolizumab N=462</b>	<b>Chemotherapie N=461</b>
ARD [95%-KI]	-0,05 [-0,10; 0,00]	
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
RR [95%-KI] <sup>b</sup> , p-Wert <sup>c</sup>	0,74 [0,56; 0,97], 0,0324	
OR [95%-KI] <sup>b</sup>	0,69 [0,49; 0,97]	
ARD [95%-KI]	-0,05 [-0,10; -0,01]	
<b>DOR (nicht bestätigt)</b>		
Anzahl der Patienten in der Analyse	71	96
Patienten mit Ereignis, n (%)	30 (42,3%)	80 (83,3%)
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen DOR (Monate) [95%-KI] <sup>d</sup>	21,7 [9,9; 21,7]	5,3 [4,2; 6,3]
<i>Stratifizierte Analyse</i>		
HR <sup>e</sup>	0,30	
[95%-KI] <sup>e</sup>	[0,19; 0,48]	
p-Wert <sup>f</sup>	<0,0001	
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR <sup>g</sup>	0,32	
[95%-KI] <sup>g</sup>	[0,21; 0,49]	
p-Wert <sup>f</sup>	<0,0001	
<b>Gesamtüberleben von Patienten mit nicht bestätigtem objektivem Ansprechen</b>		
Anzahl der Patienten in der Analyse	71	96
Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (15,5%)	52 (54,2%)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Gesamtüberlebens von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen (Monate) [95%-KI] <sup>d</sup>	n.b. [n.b; n.b.]	16,3 [14,0; 21,8]
<i>Stratifizierte Analyse</i>		
HR <sup>e</sup>	0,19	
[95%-KI] <sup>e</sup>	[0,10; 0,39]	
p-Wert <sup>f</sup>	<0,0001	
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR <sup>e</sup>	0,21	
[95%-KI] <sup>e</sup>	[0,11; 0,41]	
p-Wert <sup>f</sup>	<0,0001	

Studie IMvigor211	Atezolizumab N=462	Chemotherapie N=461
<sup>a</sup> Anzahl der Patienten mit Ansprechen <sup>b</sup> Log-binomiales Regressionsmodell (RR), logistisches Regressionsmodell (OR), binomiales Regressionsmodell (ARD) <sup>c</sup> p-Wert berechnet mit Wald-Test <sup>d</sup> Konfidenzintervalle berechnet nach Brookmeyer-Crowley <sup>e</sup> stratifiziertes Cox-Regressionsmodell; Stratifikationsfaktoren: IC PD-L1-Status nach HistoGeneX/Lebermetastasen/Anzahl der Risikofaktoren <sup>f</sup> p-Wert berechnet mit Log-Rank Test <sup>g</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell ARD: Absolute Risikodifferenz, DOR: Dauer des Ansprechens, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: nicht bestimmbar, OR: Odds Ratio, ORR: Objektive Ansprechrate, RR: Relatives Risiko		

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

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 15: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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

Die Erhebung und Bewertung der Endpunkte erfolgte nach international akzeptierten Standards, die so auch in den Leitlinien beschrieben und durchgeführt werden [10, 67].

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

Da für die zugrundeliegende Vinflunin-stratifizierte Studienpopulation die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1),

sind die Ergebnisse zum Endpunkt Tumoransprechen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

#### 4.3.1.3.1.4 Symptomatik: EORTC QLQ-C30-Fragebogen – 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 0). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung Symptomatik: EORTC QLQ-C30-Fragebogen

Studie	Operationalisierung
IMvigor211	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes, validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten [22, 24]. Aktuelle Referenzwerte, erhoben in einer repräsentativen Stichprobe in Deutschland, liegen vor [68].</p> <p>Es handelt sich um einen Selbstbeurteilungsfragebogen bestehend aus 30 Fragen. Neben Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand und zur Lebensqualität werden fünf funktionale Domänen (körperliche, Rollen-, emotionale, kognitive und soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue (Erschöpfung), Schmerzen und Übelkeit/Erbrechen), fünf Einzelsymptome (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation (Verstopfung) und Diarrhoe) sowie finanzielle Probleme erfasst. Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 (beziehungsweise 1 bis 7 bei Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand) bewertet.</p> <p>Sofern für die jeweilige Fragestellung zutreffend, bewerteten die Patienten der Studie IMvigor211 ihren Zustand während der letzten Woche. Die EORTC-Skalen waren im SAP als patientenberichtete Endpunkte (PRO) definiert.</p> <p>Die Auswertungen der Skalen entsprachen dem EORTC-Handbuch von Fayers et al. 2001 [24]. Die Rohdaten der einzelnen Skalen wurden jeweils in Werte von 1 – 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Symptomskalen eine Verschlechterung des Zustands.</p> <p>Patienten, die Englisch oder eine der Sprachen der vorliegenden Übersetzungen der EORTC-Fragebögen nicht beherrschten, waren aus der Studie ausgeschlossen.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Patienten füllten die Fragebögen jeweils am ersten Tag der Therapiezyklen (<math>\pm</math> 3 Tage ab Zyklus 2) und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikationen aus. Die Patienten sollten die Fragebögen jeweils vor dem ersten Arztkontakt und anderen studienspezifischen Maßnahmen bearbeiten, um das Risiko zu vermindern, dass die Patienten durch externe Faktoren beeinflusst werden.</p> <p><u>Analyse:</u> Ereigniszeiten (Zeit bis zur Verschlechterung) wurden mittels eines Cox-Regressionsmodells analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts von Atezolizumab gegenüber Vinflunin oder der Chemotherapie wurden jeweils die HR und das zugehörige 95%-KI berechnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines Log-Rank-Tests verglichen.</p> <p>In der Hauptanalyse (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)) wurde ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell verwendet. Für die Analysepopulation Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) wurde ebenfalls ein stratifiziertes Modell berechnet.</p> <p><u>Berichtete Analysen:</u> Das Item „finanzielle Schwierigkeiten“ wird nicht berichtet, da es sich nicht um einen klinischen Endpunkt handelt.</p> <p>Folgende Skalen werden im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie „Morbidität“ dargestellt (Nummer der jeweiligen Frage(n)):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fatigue (Erschöpfung): Symptomskala bestehend aus drei Fragen (Nr. 10, 12, 18)</li> <li>- Übelkeit/Erbrechen: Symptomskala bestehend aus zwei Fragen (Nr. 14, 15)</li> <li>- Schmerz: Symptomskala bestehend aus zwei Fragen (Nr. 9, 19)</li> </ul>

- Dyspnoe: Einzelfrage (Nr. 8)
- Appetitlosigkeit: Einzelfrage (Nr. 13)
- Schlaflosigkeit: Einzelfrage (Nr. 11)
- Obstipation (Verstopfung): Einzelfrage (Nr. 16)
- Diarrhoe: Einzelfrage (Nr. 17)

Für alle Symptomskalen werden folgende Analysen dargestellt:

- Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der jeweiligen Symptomskala (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte, siehe Abschnitt 4.2.5.2)

In der Ereigniszeitanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er/sie zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte des Scores aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen.

Daten zur Compliance für den EORTC-Fragebogen, definiert als Anteil der eingegangenen Fragebögen in Relation zur erwarteten Anzahl, werden zusätzlich berichtet.

Analysepopulation und Zensierung:

In Übereinstimmung mit dem EORTC-Handbuch [24] wurden Subskalen nur berücksichtigt, wenn der (die) Patient(in) mindestens 50% der Einzelfragen beantwortet hatte. Nur Patienten mit einem Baseline-Wert und mindestens einer Verlaufskontrolle pro Behandlungsarm wurden in die Analysen eingeschlossen (mit Ausnahme der Ereigniszeitanalysen).

Mit Ausnahme der Ereigniszeitanalysen wurden fehlende Werte nicht zensiert. Bei Patienten, deren Zustand sich nicht verschlechtert hatte, wurde der letzte bekannte Wert als zensierte Beobachtung eingegeben. Patienten ohne Verlaufskontrolle wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung plus 1 Tag zensiert.

Dargestellt werden die ITT-Analysen zum Vergleich von Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) und zum Vergleich von Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) (Vinflunin plus Taxane). Noch vor der Randomisierung wurde die geplante Behandlungsmethode (Vinflunin oder Taxane) durch den Prüfarzt für alle 931 Patienten festgelegt, dadurch wurde eine Stratifizierung bezüglich Vinflunin und Taxanen vorgenommen. Erst danach wurden die Patienten auf Atezolizumab oder Chemotherapie randomisiert. In der Kontrollgruppe entspricht die Stratifizierung somit der tatsächlichen Behandlung mit Vinflunin oder Taxanen. Im Atezolizumab-Behandlungsarm entstehen somit auch zwei Stratifikationsgruppen: Die auf Vinflunin stratifizierten Patienten und die auf Taxane stratifizierten Patienten. Dies stellt sicher, dass auch für den Subgruppenvergleich Atezolizumab gegen Vinflunin eine valide Randomisierung gegeben ist und das ITT-Prinzip gilt.

Der Datenschnitt vom 13.03.2017 ist dargestellt.

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; IC: Tumorerinfiltrierende Immunzelle, IHC: Immunhistochemie; ITT: Intention to treat; PRO: Patient-reported outcome

*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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30-Fragebogen) 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
IMvigor211	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte mit Kenntnis der Behandlung, da eine Verblindung aufgrund des unterschiedlichen Nebenwirkungsspektrums der Studienmedikationen nicht möglich war.

Der EORTC QLQ-C30 ist für Krebspatienten validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des EORTC-Handbuchs operationalisiert [22, 24].

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der beiden ITT-Populationen („V“ und „G“) die Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten der Symptomskalen 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 Zyklus 29 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen für beide Therapievergleiche jeweils über 70% (Tabelle 4-39, Tabelle 4-40). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

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

Im Folgenden werden Responderanalysen (Anteil der Patienten mit Verschlechterung) und Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der einzelnen Items des EORTC QLQ-C30 präsentiert. Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Symptomskala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zu mindestens einer Visite nach Baseline eine Verschlechterung um mindestens die MID (entsprechend einem Anstieg des Scores um 10 Punkte) aufwies [25]. Im Rahmen der gegenständlichen Bewertung wird die HR für die Zeit bis zur relevanten Verschlechterung als primär relevant betrachtet, wobei die Ereignisse über die gesamte Studiendauer hinweg betrachtet wurden. Unter den gegebenen palliativen Bedingungen wird einem Verzögern der Verschlechterung von Symptomen eine höhere

Bedeutung beigemessen als einer Verbesserung der Symptomatik, die viel seltener zu erwarten ist.

Weitere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 als hoch bewertet, da eine relevante Verzerrung durch das offene Studiendesign nicht ausgeschlossen werden kann.

Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40 zeigen die Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zu Baseline (Zyklus 1) und den nachfolgenden Zyklen für den Vergleich von Atezolizumab mit Vinflunin bzw. der Chemotherapie. Für jeden Zyklus ist die Zahl (Prozentsatz) der Patienten mit EORTC-Werten in Relation zur Zahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten mit Baseline-Werten angegeben.

Tabelle 4-39: Rücklaufquote für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V))

Zeitpunkt	Atezolizumab N=252	Rücklaufquote EORTC QLQ-C30 n (%)	Vinflunin N=250	Rücklaufquote EORTC QLQ-C30 n (%)
	Patienten mit Baseline Assessment		Patienten mit Baseline Assessment	
Zyklus 1 (Baseline)	247	238 (96,4%)	243	230 (94,7%)
Zyklus 2	227	212 (93,4%)	208	191 (91,8%)
Zyklus 3	197	184 (93,4%)	179	168 (93,9%)
Zyklus 4	151	142 (94,0%)	126	115 (91,3%)
Zyklus 5	135	128 (94,8%)	113	104 (92,0%)
Zyklus 6	119	113 (95,0%)	105	98 (93,3%)
Zyklus 7	100	92 (92,0%)	66	59 (89,4%)
Zyklus 8	95	91 (95,8%)	61	55 (90,2%)
Zyklus 9	89	83 (93,3%)	57	52 (91,2%)
Zyklus 10	78	71 (91,0%)	46	37 (80,4%)
Zyklus 11	67	61 (91,0%)	34	29 (85,3%)
Zyklus 12	65	58 (89,2%)	32	29 (90,6%)
Zyklus 13	54	49 (90,7%)	25	23 (92,0%)
Zyklus 14	50	48 (96,0%)	23	22 (95,7%)
Zyklus 15	49	45 (91,8%)	19	16 (84,2%)
Zyklus 16	44	41 (93,2%)	14	12 (85,7%)
Zyklus 17	43	37 (86,0%)	13	12 (92,3%)
Zyklus 18	41	38 (92,7%)	13	12 (92,3%)
Zyklus 19	40	37 (92,5%)	12	11 (91,7%)

Zeitpunkt	Atezolizumab	Rücklaufquote EORTC QLQ-C30 n (%)	Vinflunin	Rücklaufquote EORTC QLQ-C30 n (%)
	N=252 Patienten mit Baseline Assessment		N=250 Patienten mit Baseline Assessment	
Zyklus 20	40	37 (92,5%)	12	10 (83,3%)
Zyklus 21	37	34 (91,9%)	10	8 (80,0%)
Zyklus 22	33	30 (90,9%)	9	7 (77,8%)
Zyklus 23	24	23 (95,8%)	7	6 (85,7%)
Zyklus 24	21	17 (81,0%)	5	5 (100,0%)
Zyklus 25	17	15 (88,2%)	5	5 (100,0%)
Zyklus 26	13	10 (76,9%)	5	4 (80,0%)
Zyklus 27	11	10 (90,9%)	5	5 (100,0%)
Zyklus 28	9	7 (77,8%)	5	5 (100,0%)
Zyklus 29	7	7 (100,0%)	4	3 (75,0%)
Zyklus 30	7	6 (85,7%)	3	2 (66,7%)
Zyklus 31	5	4 (80,0%)	3	1 (33,3%)
Zyklus 32	4	4 (100,0%)	2	1 (50,0%)
Zyklus 33	4	4 (100,0%)	1	1 (100,0%)
Zyklus 34	3	2 (66,7%)	1	1 (100,0%)
Zyklus 35	2	1 (50,0%)	0	0
Behandlung abgeschlossen/ abgebrochen	218	108 (49,5%)	241	151 (62,7%)
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30				

Tabelle 4-40: Rücklaufquote für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G))

Zeitpunkt	Atezolizumab	Rücklaufquote EORTC QLQ-C30 n (%)	Chemotherapie	Rücklaufquote EORTC QLQ-C30 n (%)
	N=467 Patienten mit Baseline Assessment		N=464 Patienten mit Baseline Assessment	
Zyklus 1 (Baseline)	461	442 (95,9%)	447	423 (94,6%)
Zyklus 2	426	396 (93,0%)	388	363 (93,6%)
Zyklus 3	361	345 (95,6%)	336	311 (92,6%)
Zyklus 4	278	263 (94,6%)	229	212 (92,6%)
Zyklus 5	247	234 (94,7%)	204	190 (93,1%)
Zyklus 6	222	210 (94,6%)	189	175 (92,6%)



Zeitpunkt	Atezolizumab	Rücklaufquote EORTC QLQ-C30 n (%)	Chemotherapie	Rücklaufquote EORTC QLQ-C30 n (%)
	N=467 Patienten mit Baseline Assessment		N=464 Patienten mit Baseline Assessment	
Zyklus 7	184	170 (92,4%)	121	111 (91,7%)
Zyklus 8	169	164 (97,0%)	106	96 (90,6%)
Zyklus 9	157	150 (95,5%)	94	87 (92,6%)
Zyklus 10	140	128 (91,4%)	71	57 (80,3%)
Zyklus 11	122	115 (94,3%)	52	44 (84,6%)
Zyklus 12	120	110 (91,7%)	45	39 (86,7%)
Zyklus 13	107	95 (88,8%)	36	33 (91,7%)
Zyklus 14	102	96 (94,1%)	34	31 (91,2%)
Zyklus 15	96	88 (91,7%)	27	24 (88,9%)
Zyklus 16	89	85 (95,5%)	20	18 (90,0%)
Zyklus 17	86	77 (89,5%)	17	16 (94,1%)
Zyklus 18	83	77 (92,8%)	16	14 (87,5%)
Zyklus 19	79	72 (91,1%)	13	12 (92,3%)
Zyklus 20	77	73 (94,8%)	13	11 (84,6%)
Zyklus 21	73	69 (94,5%)	11	9 (81,8%)
Zyklus 22	65	60 (92,3%)	10	8 (80,0%)
Zyklus 23	52	50 (96,2%)	7	6 (85,7%)
Zyklus 24	46	40 (87,0%)	5	5 (100,0%)
Zyklus 25	40	35 (87,5%)	5	5 (100,0%)
Zyklus 26	33	28 (84,8%)	5	4 (80,0%)
Zyklus 27	28	25 (89,3%)	5	5 (100,0%)
Zyklus 28	24	22 (91,7%)	5	5 (100,0%)
Zyklus 29	19	19 (100,0%)	4	3 (75,0%)
Zyklus 30	14	13 (92,9%)	3	2 (66,7%)
Zyklus 31	11	10 (90,9%)	3	1 (33,3%)
Zyklus 32	9	9 (100,0%)	2	1 (50,0%)
Zyklus 33	9	8 (88,9%)	1	1 (100,0%)
Zyklus 34	6	4 (66,7%)	1	1 (100,0%)
Zyklus 35	3	1 (33,3%)	0	0
Behandlung abgeschlossen/ abgebrochen	401	208 (51,9%)	454	282 (62,1%)
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30-Fragebogen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse des direkten Vergleichs von Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) stellen die für die Nutzenbewertung relevanten Analysen der Symptomatik dar. Diese waren a priori als Subgruppenanalysen definiert und entsprechen der Vorgabe des G-BA hinsichtlich der zVT (Vinflunin). Zusätzlich werden die Ergebnisse des Endpunkts für die Gesamtpopulation berichtet (Therapievergleich von Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)).

Für die vorliegenden Endpunkte werden die Ergebnisse zu folgenden Analysepopulationen dargestellt, jeweils zum Datenschnitt vom 13.03.2017:

- Hauptanalyse: Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V): 502 auswertbare Patienten
- Sensitivitätsanalyse: Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G): 931 auswertbare Patienten

Die Hauptanalyse ist die für die Nutzenbewertung relevante Analyse, die Sensitivitätsanalysen sind supportive Analysen. Details zu den Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 4-37 (Operationalisierung) beschrieben.

## Hauptanalyse

### *Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)*

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Verschlechterung der Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, TTE-Analysen (MID  $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)), stratifizierte Analyse

Studie IMvigor211 Item	Atezolizumab N=252	Vinflunin N=250	Behandlungseffekt (Atezolizumab (V)/Vinflunin (V))
	Responder n/n (%)	Responder n/n (%)	HR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
Fatigue (Erschöpfung)	172/238 (72,3)	166/230 (72,2)	<b>0,80 [0,64; 0,99994]</b> <b>0,0496</b>
Übelkeit und Erbrechen	111/238 (46,6)	111/230 (48,3)	<b>0,74 [0,56; 0,97]</b> <b>0,0307</b>
Schmerz	151/238 (63,4)	132/230 (57,4)	0,98 [0,76; 1,25] 0,8479
Dyspnoe	119/237 (50,2)	102/229 (44,5)	0,96 [0,73; 1,27] 0,7743
Schlaflosigkeit	115/238 (48,3)	117/230 (50,9)	<b>0,74 [0,56; 0,96]</b> <b>0,0256</b>
Appetitlosigkeit	132/237 (55,7)	121/230 (52,6)	0,99 [0,76; 1,28] 0,9241

Studie IMvigor211 Item	Atezolizumab N=252	Vinflunin N=250	Behandlungseffekt (Atezolizumab (V)/Vinflunin (V))
	Responder n/n (%)	Responder n/n (%)	HR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
Obstipation (Verstopfung)	113/238 (47,5)	112/228 (49,1)	0,73 [0,55; 0,96] 0,0226
Diarrhoe	98/238 (41,2)	87/228 (38,2)	0,87 [0,65; 1,18] 0,3753

<sup>a</sup> stratifiziertes Cox-Regressionsmodell; Stratifikationsfaktoren: IC PD-L1-Status nach HistoGeneX/Lebermetastasen/Anzahl der Risikofaktoren  
<sup>b</sup> p-Wert berechnet mit Log-Rank Test  
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall

Die Analyse der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (entsprechend klinisch relevante Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) zeigt bei Betrachtung des HR einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Atezolizumab verglichen mit Vinflunin für folgende Symptome:

Fatigue (Erschöpfung) (HR: 0,80 [0,64; 0,99994], p=0,0496), Obstipation (Verstopfung) (HR: 0,73 [0,55; 0,96], p=0,0226), Schlaflosigkeit (HR: 0,74 [0,56; 0,96], p=0,0256) und Übelkeit und Erbrechen (HR: 0,74 [0,56; 0,97], p=0,0307).

Bei den Symptomskalen Schmerz, Dyspnoe, Appetitverlust und Diarrhoe zeigen sich hinsichtlich der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Atezolizumab und Vinflunin.

### Sensitivitätsanalyse

#### *Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)*

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Verschlechterung der Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, TTE-Analysen (MID  $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)), stratifizierte Analyse

Studie IMvigor211 Item	Atezolizumab N=467	Chemotherapie N=464	Behandlungseffekt (Atezolizumab (G)/ Chemotherapie (G))
	Responder n/n (%)	Responder n/n (%)	HR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
Fatigue (Erschöpfung)	320/442 (72,4)	304/423 (71,9)	0,89 [0,75; 1,05] 0,1600
Übelkeit und Erbrechen	215/442 (48,6)	183/423 (43,3)	0,91 [0,74; 1,11] 0,3526

Studie IMvigor211 Item	Atezolizumab N=467	Chemotherapie N=464	Behandlungseffekt (Atezolizumab (G)/ Chemotherapie (G))
	Responder n/n (%)	Responder n/n (%)	HR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
Schmerz	293/442 (66,3)	243/423 (57,4)	1,07 [0,90; 1,28] 0,4345
Dyspnoe	222/441 (50,3)	194/422 (46)	0,98 [0,80; 1,20] 0,8348
Schlaflosigkeit	211/441 (47,8)	201/423 (47,5)	0,82 [0,67; 1,01] 0,0575
Appetitlosigkeit	252/441 (57,1)	209/423 (49,4)	1,1 [0,91; 1,33] 0,3210
Obstipation (Verstopfung)	196/440 (44,5)	186/421 (44,2)	<b>0,81 [0,65; 0,99] 0,0419</b>
Diarrhoe	171/441 (38,8)	153/421 (36,3)	0,88 [0,70; 1,10] 0,258
<sup>a</sup> stratifiziertes Cox-Regressionsmodell; Stratifikationsfaktoren: IC PD-L1-Status nach HistoGeneX/Lebermetastasen/Anzahl der Risikofaktoren <sup>b</sup> p-Wert berechnet mit Log-Rank Test HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall			

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Obstipation (Verstopfung) zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie-Gruppe (HR: 0,81 [0,65; 0,99], p=0,0419).

Bei den restlichen Symptomen (Fatigue (Erschöpfung), Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Diarrhoe) ist der Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassend zeigen die Analysen der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 hinsichtlich der Items Fatigue (Erschöpfung), Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit und Obstipation (Verstopfung) einen statistisch signifikanten Vorteil von Atezolizumab gegenüber der zVT Vinflunin. Bezogen auf die Gesamtpopulation (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)) wird dieses Ergebnis für das Item Obstipation (Verstopfung) repliziert. Insgesamt unterstützen diese Ergebnisse die Überlegenheit von Atezolizumab gegenüber der zVT in der gegenständlichen Indikation.

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

*Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 16: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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

Der EORTC QLQ-C30 stellt ein patientenberichtetes, validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebserkrankungen dar, die eine onkologische Therapie erhalten.

Da für die zugrundeliegende Vinflunin-stratifizierte Studienpopulation die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sind die Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik nach Erhebung mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

#### **4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30-Fragebogen – 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 0). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30-Fragebogen

Studie	Operationalisierung
IMvigor211	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes, validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten [22, 24]. Es handelt sich um einen Fragebogen bestehend aus 30 Fragen. Neben der Symptomatik und finanziellen Belastung der Patienten werden die gesundheitsbezogene Lebensqualität, der allgemeine Gesundheitszustand und fünf funktionale Dimensionen (körperliche, Rollen-, emotionale, kognitive und soziale Funktion) erfasst. Siehe Tabelle 4-37 für weitere Einzelheiten.</p> <p>Höhere Werte auf einer Skala bedeuten eine höhere Lebensqualität bzw. bessere Funktion. Die Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden auf einer Skala von 1 – 7 bewertet (1: sehr schlechter Zustand bis 7: ausgezeichneter Zustand) und die Funktionsskalen auf einer Skala von 1 – 4 (1: nicht eingeschränkt bis 4: sehr stark eingeschränkt). Nach Transformation auf eine Skala von 0-100 entspricht ein hoher Score für die Funktionsskalen und der Skala globaler Gesundheitsstatus/QoL einer guten Funktion bzw. hohen Lebensqualität.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Patienten füllten die Fragebögen jeweils an Tag 1 der Therapiezyklen (<math>\pm</math> 3 Tage ab Zyklus 2) und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikationen aus. Der Fragebogen wurde den Patienten zu jeder Visite vor dem ersten Arztkontakt und anderen studienspezifischen Maßnahmen ausgehändigt, um das Risiko zu vermindern, dass die Patienten durch externe Faktoren beeinflusst werden.</p> <p><u>Analyse:</u> Ereigniszeiten (Zeit bis zur Verschlechterung) wurden mittels eines Cox-Regressionsmodells analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts von Atezolizumab gegenüber Vinflunin oder der Chemotherapie wurden jeweils die HR und das zugehörige 95%-KI berechnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines Log-Rank-Tests verglichen.</p>

In der Hauptanalyse (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)) wurde ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell verwendet. Für die Analysepopulation Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) wurde ebenfalls ein stratifiziertes Modell berechnet.

Berichtete Analysen: Folgende Skalen werden in dem vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ berichtet (Nummer der jeweiligen Frage(n)):

- Globaler Gesundheitsstatus/QoL bestehend aus zwei Fragen (Nr. 29 und 30)
- Körperliche Funktion bestehend aus fünf Fragen (Nr. 1 – 5)
- Rollenfunktion bestehend aus zwei Fragen (Nr. 6 und 7)
- Emotionale Funktion bestehend aus vier Fragen (Nr. 21 – 24)
- Kognitive Funktion bestehend aus zwei Fragen (Nr. 20 und 25)
- Soziale Funktion bestehend aus zwei Fragen (Nr. 26 und 27)

Für alle sechs vorgenannten Dimensionen des EORTC QLQ-C30 werden folgende Analysen dargestellt:

- Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der jeweiligen Symptomskala (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte, siehe Abschnitt 4.2.5.2)

Analysepopulation und Zensierung:

In Übereinstimmung mit dem EORTC-Handbuch [24] wurden Subskalen nur berücksichtigt, wenn der/die Patient(in) mindestens 50% der Einzelfragen beantwortet hatte. Nur Patienten mit einem Baseline-Wert und mindestens einer Verlaufskontrolle pro Behandlungsarm wurden in die Analyse eingeschlossen (Ausnahme Ereigniszeitanalysen).

Mit Ausnahme der Ereigniszeitanalysen wurden fehlende Werte nicht zensiert. Bei Patienten, deren Zustand sich bis zur letzten Erhebung nicht um mindestens 10 Punkte verschlechtert hatte, wurde der letzte, dokumentierte Wert als zensierte Beobachtung eingegeben. Patienten ohne Verlaufskontrolle wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung plus 1 Tag zensiert.

Dargestellt werden die ITT-Analysen zum Vergleich von Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) und zum Vergleich von Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) (Vinflunin plus Taxane). Noch vor der Randomisierung wurde die geplante Behandlungsmethode (Vinflunin oder Taxane) durch den Prüfarzt für alle 931 Patienten festgelegt, dadurch wurde eine Stratifizierung bezüglich Vinflunin und Taxanen vorgenommen. Erst danach wurden die Patienten auf Atezolizumab oder Chemotherapie randomisiert. In der Kontrollgruppe entspricht die Stratifizierung somit der tatsächlichen Behandlung mit Vinflunin oder Taxanen. Im Atezolizumab-Behandlungsarm entstehen somit auch zwei Stratifikationsgruppen: Die auf Vinflunin stratifizierten Patienten und die auf Taxane stratifizierten Patienten. Dies stellt sicher, dass auch für den Subgruppenvergleich Atezolizumab gegen Vinflunin eine valide Randomisierung gegeben ist und das ITT-Prinzip gilt.

Der Datenschnitt vom 13.03.2017 ist dargestellt.

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention to treat

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30-Fragebogen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMvigor211	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte mit Kenntnis der Behandlung, da eine Verblindung aufgrund des unterschiedlichen Nebenwirkungsspektrums der Studienmedikationen nicht möglich war.

Die Diskussion zur Rücklaufquote findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.4. Das ITT-Prinzip ist bei den primär relevanten Ereigniszeitanalysen adäquat umgesetzt.

Die Ergebnisse werden als Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der einzelnen Scores des EORTC QLQ-C30 und als Responder-Analysen (Anteil der Patienten mit Verschlechterung) berichtet. Dabei wurde ein Patient als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn sich der jeweilige Wert der Skala von Baseline zu mindestens einer nachfolgenden Visite um mindestens die MID (entsprechend Abnahme des Scores um 10 Punkte) geändert hatte. Als primär relevant im Rahmen der Responder-Analysen wird die HR betrachtet, wobei die Ereignisse über die gesamte Studiendauer hinweg berücksichtigt wurden. Werte zum EORTC QLQ-C30 wurden zu Beginn jedes Zyklus und zur Visite des Behandlungsabbruchs (innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der letzten Studienmedikation) erhoben.

Weitere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 als hoch bewertet, da eine relevante Verzerrung durch das offene Studiendesign nicht ausgeschlossen werden kann.



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

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse des direkten Vergleichs von Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) stellen die für die Nutzenbewertung relevanten Analysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Diese waren a priori als Subgruppenanalysen definiert und entsprechen der Vorgabe des G-BA hinsichtlich der zVT (Vinflunin). Zusätzlich werden die Ergebnisse des Endpunkts für die Gesamtpopulation berichtet (Therapievergleich von Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)).

Für die vorliegenden Endpunkte werden die Ergebnisse zu folgenden Analysepopulationen dargestellt, jeweils zum Datenschnitt vom 13.03.2017:

- Hauptanalyse: Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V): 502 auswertbare Patienten
- Sensitivitätsanalyse: Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G): 931 auswertbare Patienten

Die Hauptanalyse ist die für die Nutzenbewertung relevante Analyse, die Sensitivitätsanalysen sind supportive Analysen. Details zu den Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 4-43 (Operationalisierung) beschrieben.

## Hauptanalyse

### *Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)*

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, TTE-Analysen (MID  $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)), stratifizierte Analyse

Studie IMvigor211 Item	Atezolizumab N=252	Vinflunin N=250	Behandlungseffekt (Atezolizumab (V)/Vinflunin (V))
	Responder n/n (%)	Responder n/n (%)	HR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
Globaler Gesundheitsstatus/ QoL	148/236 (62,7)	130/229 (56,8)	0,92 [0,71; 1,18] 0,5033
Körperliche Funktion	152/238 (63,9)	132/230 (57,4)	0,95 [0,75; 1,22] 0,6994
Rollenfunktion	152/238 (63,9)	146/229 (63,8)	0,85 [0,67; 1,08] 0,1797
Emotionale Funktion	115/238 (48,3)	98/229 (42,8)	0,90 [0,68; 1,20] 0,4835

Studie IMvigor211 Item	Atezolizumab N=252	Vinflunin N=250	Behandlungseffekt (Atezolizumab (V)/Vinflunin (V))
	Responder n/n (%)	Responder n/n (%)	HR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
Kognitive Funktion	124/238 (52,1)	118/229 (51,5)	0,88 [0,68; 1,15] 0,3515
Soziale Funktion	143/238 (60,1)	135/229 (59)	0,81 [0,64; 1,04] 0,1000

<sup>a</sup> stratifiziertes Cox-Regressionsmodell; Stratifikationsfaktoren: IC PD-L1-Status nach HistoGeneX/Lebermetastasen/Anzahl der Risikofaktoren  
<sup>b</sup> p-Wert berechnet mit Log-Rank Test  
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall

Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung auf den Funktionsskalen und der Skala globaler Gesundheitszustand/QoL des EORTC QLQ-C30 (entsprechend einer Abnahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigt, bezogen auf die HR, für alle Skalen einen numerischen Vorteil von Atezolizumab gegenüber Vinflunin. Die Therapieunterschiede erreichen jedoch keine statistische Signifikanz.

### Sensitivitätsanalyse

#### *Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)*

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, TTE-Analysen (MID  $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)), stratifizierte Analyse

Studie IMvigor211 Item	Atezolizumab N=467	Chemotherapie N=464	Behandlungseffekt (Atezolizumab (G)/ Chemotherapie (G))
	Responder n/n (%)	Responder n/n (%)	HR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
Globaler Gesundheitsstatus/ QoL	274/440 (62,3)	233/422 (55,2)	0,99 [0,83; 1,20] 0,9571
Körperliche Funktion	273/442 (61,8)	239/423 (56,5)	0,96 [0,80; 1,16] 0,683
Rollenfunktion	284/442 (64,3)	268/422 (63,5)	0,89 [0,75; 1,06] 0,2092
Emotionale Funktion	202/442 (45,7)	170/422 (40,3)	0,94 [0,76; 1,16] 0,539
Kognitive Funktion	219/442 (49,5)	203/422 (48,1)	0,91 [0,75; 1,12] 0,3794

Studie IMvigor211 Item	Atezolizumab N=467	Chemotherapie N=464	Behandlungseffekt (Atezolizumab (G)/ Chemotherapie (G))
	Responder n/n (%)	Responder n/n (%)	HR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
Soziale Funktion	270/442 (61,1)	252/422 (59,7)	0,96 [0,80; 1,15] 0,6484
<sup>a</sup> stratifiziertes Cox-Regressionsmodell; Stratifikationsfaktoren: IC PD-L1-Status nach HistoGeneX/Lebermetastasen/Anzahl der Risikofaktoren <sup>b</sup> p-Wert berechnet mit Log-Rank Test HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall			

Für den globalen Gesundheitsstatus/QoL und alle anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) zeigen sich hinsichtlich der Analyse der Verschlechterung bei Betrachtung des HR zwar Trends zur Überlegenheit von Atezolizumab gegenüber Chemotherapie, jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 17: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der EORTC QLQ-C30 stellt ein patientenberichtetes, validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebserkrankungen dar, die eine onkologische Therapie erhalten.

Da für die zugrundeliegende Vinflunin-stratifizierte Studienpopulation die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sind die Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Erhebung mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

#### 4.3.1.3.1.6 Verträglichkeit – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 0). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung Endpunkt Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
IMvigor211	<p>UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 19.1 [41]) kodiert. Die Daten zu den UE wurden nach Häufigkeit und nach NCI-CTCAE-Grad, Version 4.0 [42], dargestellt. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten Grad gezählt. Laut Studienprotokoll sollten Ereignisse, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden können, nicht als UE erfasst werden.</p> <p><u>Patienten mit UE</u></p> <p>Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. UE, die nach der ersten Gabe bis einschließlich 30 Tage (Version 2 (14.01.2015) bis Version 5 des Studienprotokolls (08.03.2016) bis einschließlich 90 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten, wurden im eCRF dokumentiert und durch den Prüfarzt bzgl. der Kriterien für SUE, Schweregrad nach NCI-CTCAE (Version 4.0) eingestuft.</p> <p>Weiterhin erfolgte eine Klassifizierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 19.1 [41]) sowie dem Roche INN (International Non-proprietary Name) Drug Terms and Procedures Dictionary for medications and treatments.</p> <p>Es werden Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) dargestellt. Patienten, bei denen verschiedene Ereignisse unterschiedlichen Schweregrades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. Der Progress des Primärtumors sowie das Auftreten neuer Läsionen wurden als Wirksamkeitsparameter berücksichtigt und nicht als UE berichtet.</p> <p><u>Patienten mit UE Grad <math>\geq 3</math>, Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5</u></p> <p>Die Einstufung des Schweregrads eines UE erfolgte gemäß der CTCAE des NCI und wurde detailliert im eCRF berichtet. UE Grad 5 wurden auch später als 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation unabhängig von der Kausalität erfasst.</p> <p>Es werden zusätzlich zu den UE Grad 5 alle Todesfälle während des Berichtszeitraums, die nach Ansicht des Prüfarztes ausschließlich durch einen Progress bedingt waren, und nicht als UE dokumentiert wurden, dargestellt.</p> <p><u>Patienten mit SUE</u></p> <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 signifikant oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.</li> </ul> <p>Patienten, bei denen ein SUE mehrfach und unterschiedlichen Grades auftrat, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. Der Berichtszeitraum für SUE betrug die gesamte Behandlungszeit bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende SUE wurden auch nach Studienende erhoben und berichtet.</p>

Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines UE

Mit dem Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines UE wurden alle Abbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten.

Patienten mit immunvermittelten unerwünschten Ereignissen

Als Klasseneffekte immunmodulierender Wirkstoffe der Krebstherapie werden spezifische Nebenwirkungen abgeleitet, die sich aktuell nicht vollumfänglich durch MedDRA codieren lassen. Aus diesem Grund wurde vom Sponsor ein Datensatz mit allen unerwünschten Ereignissen erstellt, welche mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden. Weiterhin wurde eine Liste von Adverse Events of Special Interest (AESI) definiert, welche potentiell auf den Wirkmechanismus von Atezolizumab zurückzuführen sind. Alle AESI, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, stellen immunvermittelte UE dar. Die UE, die keine AESIs darstellen, aber mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, wurden einer manuellen Prüfung auf potentielle immunvermittelte Ereignisse unterzogen und ergänzt. Um andere mögliche Ätiologien auszuschließen, wurden hierbei Anamnese, Begleitmedikation, sowie Krankheitsstatus des Patienten berücksichtigt.

Anmerkung: Die für Atezolizumab sehr umfangreiche Liste an AESI wird im CSR nicht explizit dargestellt und wird im Modul 5 nur in [4] zur Vollständigkeit aufgeführt.

Alle aus diesem Datensatz nach der medizinischen Beurteilung und unter Berücksichtigung des Safety Monitoring Committee und der Diskussion mit den regulatorischen Behörden hervorgehenden immunvermittelten Nebenwirkungen werden im Kapitel: „Patienten mit immunvermittelten UE“ beschrieben. Diese hier auf Studienebene dargestellten UE sind Teil der in der Fachinformation von Atezolizumab dargestellten immunvermittelten Nebenwirkungen.

Der Berichtszeitraum für AESI betrug die gesamte Behandlungszeit bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

Patienten mit ausgewählten UE – weitere Untersuchungen

Die häufigsten UE mit Unterschied  $\geq 5\%$  zwischen den Behandlungsarmen werden sortiert nach Systemorganklassen dargestellt.

Analyse:

Dargestellt werden die ITT-Analysen zum Vergleich von Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) und zum Vergleich von Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) (Vinflunin plus Taxane). Noch vor der Randomisierung wurde die geplante Behandlungsmethode (Vinflunin oder Taxane) durch den Prüfarzt für alle 931 Patienten festgelegt, dadurch wurde eine Stratifizierung bezüglich Vinflunin und Taxanen vorgenommen. Erst danach wurden die Patienten auf Atezolizumab oder Chemotherapie randomisiert. In der Kontrollgruppe entspricht die Stratifizierung der tatsächlichen Behandlung mit Vinflunin oder Taxanen. Im Atezolizumab-Behandlungsarm entstehen somit auch zwei Stratifikationsgruppen: Die auf Vinflunin stratifizierten Patienten und die auf Taxane stratifizierten Patienten. Dies stellt sicher, dass auch für den Subgruppenvergleich Atezolizumab gegen Vinflunin eine valide Randomisierung gegeben ist. Ereigniszeiten (Zeit bis zum Eintritt eines UE) wurden mittels eines Cox-Regressionsmodells analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts von Atezolizumab gegenüber Vinflunin oder der Chemotherapie wurden jeweils die HR und das zugehörige 95%-KI berechnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines Log-Rank-Tests verglichen. Es wurden zusätzlich relative und absolute Effektmaße (OR, RR, ARD) und die zugehörigen zweiseitigen 95%-KI berechnet und dargestellt. Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen werden diese Endpunkte jedoch nur als supportiv betrachtet.

In der Hauptanalyse (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)) wurde ein unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell und unstratifizierte RR und OR sowie ARD berechnet. In Sensitivitätsanalysen wurde für die Analysepopulation Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) ein unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell und unstratifizierte RR und OR sowie ARD berechnet.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ARD: Absolute Risikodifferenz; CSR: Studienbericht; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; eCRF: Electronic Case Report Form; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE:

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Therapiebedingtes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

*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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMvigor211						
Gesamtrate UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE Grad $\geq 3$ , Grad 3, Grad 4, Grad 5	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Behandlungsabbruch aufgrund UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE mit Inzidenz >5% zwischen den Behandlungsarmen	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **IMvigor211**

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt.

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UE erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der GCP-Verordnung und ist somit validiert. Die UE wurden entsprechend MedDRA, Version 19.1 kodiert und, soweit medizinisch sinnvoll, in Gruppen zusammengefasst z. B. MedDRA Standardabfragen (Standardised MedDRA query, SMQ).

Die fehlende Verblindung kann eine unterschiedliche Aufmerksamkeit gegenüber nicht-schweren UE bedingen, die je nach Art der Nebenwirkung und/oder Gruppenzuteilung zu einer Unter- oder Überschätzung des jeweiligen Risikos führen kann. Aus diesem Grund werden die nicht-schweren UE als potentiell hoch verzerrt eingestuft.

Für UE Grad  $\geq 3$  und SUE existieren klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser UE ermöglichen. Somit führt hier das offene Studiendesign nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials und wird für UE Grad  $\geq 3$  und SUE als niedrig eingestuft.

In die Analyse der Daten zur Verträglichkeit gingen Patienten der Safety-Population ein, d.h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten hatten (as-treated). Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

UE wurden bis zum Tag 30 oder 90 (letzteres beschränkt auf SUE und AESI) nach der letzten Dosis der Studienmedikationen protokollgemäß erfasst. Dementsprechend variierte das individuelle Beobachtungsfenster mit der Therapiedauer, die wiederum durch die Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit der Behandlungen bestimmt wurde. Die Patienten der Atezolizumab-Gruppe durften im Gegensatz zur Kontrollgruppe im Ermessen des Prüfarztes auch über eine radiographische Progression hinaus weiterbehandelt werden. Aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Atezolizumab-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm werden für Aussagen über Behandlungsunterschiede primär Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis (Ereigniszeitanalysen) berücksichtigt. Ein quantitativer Vergleich der beiden Behandlungsgruppen auf Basis des relativen Risikos, ausgedrückt als Verhältnis des prozentualen Anteils der Patienten mit UEs unter Behandlung mit Atezolizumab vs. Kontrolle, wäre zuungunsten von Atezolizumab verzerrt.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor und sonstige verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht identifiziert.

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

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse des direkten Vergleichs von Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) stellen die für die Nutzenbewertung relevanten Analysen der Verträglichkeit dar. Diese waren a priori als Subgruppenanalysen definiert und entsprechen der Vorgabe des G-BA hinsichtlich der zVT (Vinflunin). Zusätzlich werden die Ergebnisse des Endpunkts für die Gesamtpopulation berichtet (Therapievergleich von Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)).

Für die vorliegenden Endpunkte werden die Ergebnisse zu folgenden Analysepopulationen dargestellt, jeweils zum Datenschnitt vom 13.03.2017:

- Hauptanalyse: Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V): 489 auswertbare Patienten
- Sensitivitätsanalyse: Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G): 902 auswertbare Patienten

Die Hauptanalyse ist die für die Nutzenbewertung relevante Analyse, die Sensitivitätsanalysen sind supportive Analysen. Details zu den Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 4-47 (Operationalisierung) beschrieben.



**Studie IMvigor211**

Datenschnitt 13. März 2017

**Patienten mit UE**Hauptanalyse: Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt Patienten mit UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V))

Studie IMvigor211 Endpunkt	Atezolizumab N=247	Vinflunin N=242	Behandlungseffekt (Atezolizumab (V)/Vinflunin (V))	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Patienten mit UE	235 (95,1)	238 (98,3)	0,54 [0,45; 0,65] <0,0001	0,97 [0,94; 1,00] 0,33 [0,10; 1,04] -0,03 [-0,06; 0,00]
<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell				
<sup>b</sup> Log-Rank Test				
ARD: Absolute Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis				

In der Studie IMvigor211 traten unter Atezolizumab (V) bei 235 (95,1%) und unter Vinflunin (V) bei 238 (98,3%) Patienten UE jeden Grades auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,54 [0,45; 0,65], p<0,0001).

Sensitivitätsanalyse: Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Patienten mit UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G))

Studie IMvigor211 Endpunkt	Atezolizumab N=459	Chemotherapie N=443	Behandlungseffekt (Atezolizumab (G)/ Chemotherapie (G))	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Patienten mit UE	438 (95,4)	435 (98,2)	0,56 [0,49; 0,65] <0,0001	0,97 [0,95; 1,00] 0,38 [0,17; 0,88] -0,03 [-0,05; 0,00]
<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell				
<sup>b</sup> Log-Rank Test				
ARD: Absolute Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis				

Bezogen auf den Vergleich zwischen dem Atezolizumab (G)- und dem Chemotherapie-Gesamtkollektiv (G) traten bei 438 (95,4%) Patienten im Atezolizumab-Arm und bei 435 (98,2%) Patienten im Chemotherapie-Arm UE jeglichen Grades auf. Auch in diesem Vergleich zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,56 [0,49; 0,65],  $p < 0,0001$ ).

### Patienten mit UE Grad $\geq 3$

#### Hauptanalyse: Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE vom Grad  $\geq 3$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V))

Studie IMvigor211 Endpunkt	Atezolizumab N=247	Vinflunin N=242	Behandlungseffekt (Atezolizumab (V)/Vinflunin (V))	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Patienten mit UE Grad $\geq 3$	141 (57,1)	164 (67,8)	0,57 [0,45; 0,72] <0,0001	0,84 [0,73; 0,97] 0,63 [0,44; 0,91] -0,11 [-0,19; -0,02]
Patienten mit UE Grad 3	105 (42,5)	85 (35,1)	0,97 [0,73; 1,30] 0,8495	1,21 [0,97; 1,51] 1,37 [0,95; 1,97] 0,07 [-0,01; 0,16]
Patienten mit UE Grad 4	26 (10,5)	69 (28,5)	0,30 [0,19; 0,47] <0,0001	0,37 [0,24; 0,56] 0,29 [0,18; 0,48] -0,18 [-0,25; -0,11]
Patienten mit UE Grad 5	10 (4,0)	10 (4,1)	0,89 [0,37; 2,14] 0,7928	0,98 [0,42; 2,31] 0,98 [0,40; 2,40] 0 [-0,04; 0,03]

<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell  
<sup>b</sup> Log-Rank Test  
ARD: Absolute Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis

#### Patienten mit UE Grad $\geq 3$

Bei 141 (57,1%) Patienten im Atezolizumab-Arm (V) und 164 (67,8%) Patienten im Vinflunin-Arm (V) wurden UE  $\geq$  Grad 3 beobachtet (HR [95%-KI]: 0,57 [0,45; 0,72],  $p < 0,0001$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant. Die Ereignisse wurden vom Studienarzt bei 51 (20,6%) Patienten in Verbindung mit der Atezolizumab-Therapie gebracht, im Vinflunin-Arm war dies bei 131 (54,2%) Patienten der Fall.

Die häufigsten UE vom Grad  $\geq 3$  (Inzidenz  $\geq 5\%$  in einem der Therapiearme) waren Fatigue (Erschöpfung) (3,2% im Atezolizumab-Arm vs. 6,2% im Vinflunin-Arm), Asthenie (5,3% vs. 7,0%) und Obstipation (Verstopfung) (0,8% vs. 8,7%) sowie typische Chemotherapie-assoziierte UE wie Neutropenie (0,0% vs. 15,7%), febrile Neutropenie (0,4% vs. 8,6%), und Laborwertveränderungen (verringerte Anzahl an neutrophilen Granulozyten (0,0% vs. 6,6%))

als auch typische UE, welche mit der Grunderkrankung assoziiert sind, wie Harnwegsinfektion (5,3% vs. 7,8%) und Anämie (9,3% vs. 11,5%).

Es wurden unter der Atezolizumab-Therapie bei 105 (42,5%) Patienten und unter der Vinflunin-Therapie bei 85 (35,1%) Patienten UE vom Grad 3 beobachtet. Dies ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,97 [0,73; 1,30],  $p=0,85$ ). UE vom Grad 4 – das heißt lebensbedrohliche UE – traten unter Atezolizumab bei 26 (10,5%) Patienten auf, unter Vinflunin dagegen fast dreimal so häufig (bei 69 [28,5%] Patienten). Im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen zeigt sich ein erheblicher, statistisch signifikanter Unterschied in den UE Grad 4 zugunsten der Behandlung mit Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,30 [0,19; 0,47],  $p<0,0001$ ).

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

#### *Patienten mit UE Grad 5*

Unabhängig vom Zeitpunkt der letztmaligen Verabreichung der Studienmedikation war die häufigste Todesursache in beiden Behandlungsarmen ein Progress der Grunderkrankung. Von allen Todesfällen wurde ein Progress der Grunderkrankung bei 90,8% (157/173) aller Todesfälle im Atezolizumab-Arm und bei 91,8% (167/182) aller Todesfälle im Vinflunin-Arm als Todesursache angegeben.

Innerhalb von 30 Tagen nach letztmaliger Verabreichung der Studienmedikation traten unter Atezolizumab-Therapie bei 10 (4,0%) Patienten 11 Ereignisse und unter Vinflunin ebenfalls bei 10 (4,1%) Patienten 10 UE vom Grad 5 auf. Statistisch ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,89 [0,37; 2,14],  $p=0,79$ ).

Die elf UE vom Grad 5, die im Rahmen der Atezolizumab-Therapie auftraten, waren: Tod ungeklärter Ursache, ischämischer Schlaganfall, Pneumonie, septischer Schock, allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit, enterovesikale Fistel, intestinale Perforation, Darmverschluss, Embolie, Herzstillstand und Suizid.

Zwei dieser Ereignisse wurden vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit Atezolizumab stehend bewertet (allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit und intestinale Perforation) [4].

Die zehn UE vom Grad 5 unter Vinflunin waren: Sepsis (n=3), Tod ungeklärter Ursache (n=2), Pneumonie, multiples Organversagen, septischer Schock, toxisches Schocksyndrom und Herzstillstand (jeweils ein Patient).

Sieben dieser Ereignisse wurden vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit Vinflunin bewertet (Tod ungeklärter Ursache (n=2), Sepsis, Pneumonie, septischer Schock, toxisches Schocksyndrom und Herzstillstand).

Auch später als 30 Tage nach der letztmaligen Verabreichung der Studienmedikation traten bei insgesamt 10 Patienten UE vom Grad 5 auf, davon bei fünf (2,0%) Patienten im Atezolizumab-Arm und bei fünf (2,1%) Patienten, die mit Vinflunin behandelt wurden.

Die fünf UE vom Grad 5 unter der Atezolizumab-Therapie waren: Tod ungeklärter Ursache, allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit, Lungenembolie, septischer Schock und Hirnblutung (jeweils 1 Patient).

Die fünf UE vom Grad 5 unter der Therapie mit Vinflunin waren: Tod ungeklärter Ursache (n=4) und Ösophagusperforation (n=1).

### Sensitivitätsanalyse: Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE vom Grad  $\geq 3$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G))

Studie IMvigor211 Endpunkt	Atezolizumab N=459	Chemotherapie N=443	Behandlungseffekt (Atezolizumab (G)/ Chemotherapie (G))	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Patienten mit UE Grad $\geq 3$	250 (54,5)	267 (60,3)	0,65 [0,55; 0,78] <0,0001	0,90 [0,81; 1,01] 0,79 [0,61; 1,03] -0,06 [-0,12; 0,01]
Patienten mit UE Grad 3	186 (40,5)	156 (35,2)	0,92 [0,74; 1,15] 0,4699	1,15 [0,97; 1,36] 1,25 [0,96; 1,64] 0,05 [-0,01; 0,12]
Patienten mit UE Grad 4	47 (10,2)	93 (21,0)	0,40 [0,28; 0,57] <0,0001	0,49 [0,35; 0,68] 0,43 [0,29; 0,63] -0,11 [-0,15; -0,06]
Patienten mit UE Grad 5	17 (3,7)	18 (4,1)	0,77 [0,39; 1,51] 0,4444	0,91 [0,48; 1,75] 0,91 [0,46; 1,79] 0,0 [-0,03; 0,02]

<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell  
<sup>b</sup> p-Wert mit Log-Rank Test  
ARD: Absolute Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis

### *Patienten mit UE Grad $\geq 3$*

Auch im Vergleich zwischen Atezolizumab (G) und dem Chemotherapie-Arm (G) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von UE vom Grad  $\geq 3$  zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,65 [0,55; 0,78],  $p < 0,0001$ ).

Unter der Atezolizumab-Therapie traten bei 250 (54,5%) Patienten und unter der Chemotherapie bei 267 (60,3%) Patienten UE vom Grad  $\geq 3$  auf. Die HR liegt bei 0,65 [0,55; 0,78],  $p < 0,0001$ . Die Ereignisse wurden vom Studienarzt bei 94 (20,5%) Patienten in

Verbindung mit der Atezolizumab-Therapie gebracht, im Chemotherapie-Arm war dies bei 197 (44,5%) Patienten der Fall.

Die häufigsten UE vom Grad  $\geq 3$  (Inzidenz  $\geq 5\%$  in einem der Therapiearme) waren Fatigue (Erschöpfung) (4,1% im Atezolizumab-Arm vs. 5,7% im Chemotherapie-Arm), Asthenie (3,5% vs. 5,2%) sowie Chemotherapie-typische UE wie Neutropenie (0,4% vs. 11,1%), febrile Neutropenie (0,2% vs. 6,3%), Laborwertveränderungen (verringerte Anzahl an neutrophilen Granulozyten (0,0% vs. 5,8%)) sowie UE, welche mit der Grunderkrankung assoziiert sind, wie Harnwegsinfektion (5,0% vs. 5,5%) und Anämie (9,4% vs. 8,9%).

Unter der Atezolizumab-Therapie wurden bei 186 (40,5%) Patienten und unter der Chemotherapie bei 156 (35,2%) Patienten UE vom Grad 3 beobachtet. Dies ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,92 [0,74; 1,15],  $p=0,47$ ). UE vom Grad 4 traten unter Atezolizumab bei 47 (10,2%) Patienten und unter Chemotherapie bei 93 (21%) Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt bei den UE, welche mit Grad 4 (lebensbedrohlich) eingestuft wurden, einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,40 [0,28; 0,57],  $p=0,0001$ ).

#### *Patienten mit UE Grad 5*

Unabhängig vom Zeitpunkt der letztmaligen Verabreichung der Studienmedikation war die häufigste Todesursache in beiden Behandlungsarmen ein Progress der Grunderkrankung. Von allen Todesfällen wurde ein Progress der Grunderkrankung bei 89,9% (286/318) aller Todesfälle im Atezolizumab-Arm und bei 90,7% (311/343) aller Todesfälle im Chemotherapie-Arm als Todesursache angegeben.

Innerhalb von 30 Tagen nach letztmaliger Verabreichung der Studienmedikation traten unter Atezolizumab-Therapie bei 17 (3,7%) Patienten und unter Chemotherapie bei 18 (4,1%) Patienten UE vom Grad 5 auf. Statistisch ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,77 [0,39; 1,51],  $p=0,44$ ).

Die 18 UE vom Grad 5, die im Rahmen der Atezolizumab-Therapie auftraten, waren: Tod ungeklärter Ursache (n=3), ischämischer Schlaganfall (n=2), Sepsis, Pneumonie, septischer Schock, Atemwegsinfektion, generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes, enterovesikale Fistel, Darmperforation, Dickdarmobstruktion, Embolie, Herzstillstand, respiratorische Insuffizienz, schlechtes Gedeihen und vollendeter Suizid.

Drei dieser Ereignisse wurden vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit Atezolizumab stehend bewertet (allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit, intestinale Perforation und respiratorische Insuffizienz).

Die 18 UE vom Grad 5 unter der Chemotherapie waren: Sepsis (n=4), Pneumonie (n=3), Tod ungeklärter Ursache (n=3), multiples Organversagen (n=2), septischer Schock, toxisches

Schocksyndrom, jejunale Perforation, Herzstillstand, Pneumonitis und Harnverhalt (jeweils ein Patient).

Acht dieser Ereignisse wurden vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit der Chemotherapie bewertet (Tod ungeklärter Ursache (n=2), Pneumonie (n=2), Sepsis, septischer Schock, toxisches Schocksyndrom und Herzstillstand).

Auch später als 30 Tage nach der letztmaligen Verabreichung der Studienmedikation traten bei insgesamt 24 Patienten UE vom Grad 5 auf, davon bei 13 Patienten im Atezolizumab-Arm und bei elf Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden.

Die 13 UE vom Grad 5 unter der Atezolizumab-Therapie waren: Tod ungeklärter Ursache (n=5), allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit, Lungenembolie, gastrointestinale Blutung, septischer Schock, febrile Neutropenie, Herzversagen, Hirnblutung und toxisch epidermale Nekrolyse (jeweils 1 Patient).

Die elf UE vom Grad 5 unter der Chemotherapie waren: Tod ungeklärter Ursache (n=6), respiratorische Insuffizienz (n=3), Ösophagusperforation (n=1) und Infektion der Atemwege (n=1).

### Patienten mit SUE

#### Hauptanalyse: Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V))

Studie IMvigor211 Endpunkt	Atezolizumab N=247	Vinflunin N=242	Behandlungseffekt (Atezolizumab (V)/Vinflunin (V))	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Patienten mit SUE	102 (41,3)	130 (53,7)	0,58 [0,45; 0,76] <0,0001	0,77 [0,64; 0,93] 0,61 [0,42; 0,87] -0,12 [-0,21; -0,04]

<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell  
<sup>b</sup> p-Wert mit Log-Rank Test  
ARD: Absolute Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Unter der Therapie mit Atezolizumab (V) wurden bei 102 (41,3%) Patienten und unter der Therapie mit Vinflunin (V) bei 130 (53,7%) Patienten schwerwiegende UE beobachtet. Vergleicht man beide Behandlungsgruppen, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,58 [0,45; 0,76], p<0,0001).

Die häufigsten SUE mit einer Inzidenz von  $\geq 2\%$  in einem der Behandlungsarme waren: Harnwegsinfektion (4,9% im Ateolizumab Arm vs. 4,1% im Vinflunin-Arm), Ileus (0,0% vs.

2,5%), Sepsis (1,2% vs. 3,7%), Urosepsis (0,4% vs. 2,9%), Obstipation (Verstopfung) (0,0% vs. 8,3%), abdominelle Schmerzen (1,6% vs. 3,7%), febrile Neutropenie (0,4% vs. 6,6%), Neutropenie (0% vs. 4,5%), Anämie (1,2% vs. 2,1%), akutes Nierenversagen (2,8% vs. 1,7%) und Hämaturie (1,6% vs. 2,5%).

Es gab kein schwerwiegendes Ereignis, welches im Atezolizumab-Arm häufiger ( $\geq 2\%$  Unterschied verglichen zum Vinflunin-Arm) auftrat als im Vinflunin-Arm. Im Vinflunin-Arm traten folgende schwerwiegenden Ereignisse häufiger auf als im Atezolizumab-Arm ( $\geq 2\%$  Unterschied): febrile Neutropenie (0,4% vs. 6,6%), Obstipation (Verstopfung) (0,0% vs. 8,3%), Neutropenie (0,0% vs. 4,5%), Urosepsis (0,4% vs. 2,9%), Sepsis (1,2% vs. 3,7%) Ileus (0% vs. 2,5%) und abdominelle Schmerzen (1,6% vs. 3,7%).

Die hier beobachtete Inzidenz der SUE entspricht der für eine Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab in dieser Indikation zu erwartenden Häufigkeit und den Ergebnissen anderer Atezolizumab-Studien in anderen Indikationen. Es zeigt sich ein deutlicher Vorteil der Krebsimmuntherapie gegenüber der Vergleichstherapie mit Vinflunin, was einen großen medizinischen Nutzen für den Patienten darstellt.

#### Sensitivitätsanalyse: Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G))

Studie IMvigor211 Endpunkt	Atezolizumab N=459	Chemotherapie N=443	Behandlungseffekt (Atezolizumab (G)/ Chemotherapie (G))	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Patienten mit SUE	188 (41,0)	191 (43,1)	0,80 [0,65; 0,98] 0,0276	0,95 [0,81; 1,11] 0,92 [0,7; 1,19] -0,02 [-0,09; 0,04]

<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell  
<sup>b</sup> p-Wert mit Log-Rank Test  
ARD: Absolute Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Während der Behandlung mit Atezolizumab (G) wurden bei 188 (41,0%) Patienten und unter Chemotherapie (G) bei 191 (43,1%) Patienten SUE dokumentiert. Vergleicht man beide Behandlungsgruppen zeigt sich wie bereits im Vergleich mit Vinflunin (vgl. Tabelle 4-53) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,80 [0,65; 0,98], p=0,0276).

Die häufigsten SUE mit einer Inzidenz von  $\geq 2\%$  in einem der Behandlungsarme waren: Harnwegsinfektion (4,6% im Atezolizumab Arm vs. 3,2% im Chemotherapie-Arm), Pyrexie (3,5% vs. 1,4%), Sepsis (1,5% vs. 3,2%), Urosepsis (0,2% vs. 2,5%), Obstipation

(Verstopfung) (0,4% vs. 4,5%), abdominelle Schmerzen (0,9% vs. 2,0%), febrile Neutropenie (0,2% vs. 5,0%), Neutropenie (0% vs. 2,9%), akutes Nierenversagen (2,4% vs. 1,4%) und Hämaturie (2,0% vs. 1,6%).

Das einzige schwerwiegende Ereignis, über welches im Atezolizumab-Arm häufiger ( $\geq 5\%$  Unterschied verglichen zum Chemotherapie-Arm) berichtet wurde, war Pyrexie (3,5% vs. 1,4%). Im Chemotherapie-Arm traten folgende schwerwiegenden Ereignisse häufiger auf als im Atezolizumab-Arm ( $\geq 5\%$  Unterschied): febrile Neutropenie (0,2% vs. 5%), Obstipation (Verstopfung) (0,4% vs. 4,5%), Neutropenie (0% vs. 2,9%) und Urosepsis (0,2% vs. 2,5%). Der Anteil an Patienten, bei welchen die schwerwiegenden Ereignisse vom Prüfarzt im Zusammenhang mit der Therapie gebracht wurden, war im Atezolizumab-Arm niedriger (15,7%) als im Chemotherapie-Arm (24,8%).

### Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines UE

#### Hauptanalyse: Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund eines UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V))

Studie IMvigor211 Endpunkt	Atezolizumab N=247	Vinflunin N=242	Behandlungseffekt (Atezolizumab (V)/Vinflunin (V))	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	22 (8,9)	38 (15,7)	0,45 [0,26; 0,76] 0,0031	0,57 [0,35; 0,93] 0,52 [0,3; 0,92] -0,07 [-0,13; -0,01]
<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell				
<sup>b</sup> Log-Rank Test				
ARD: Absolute Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis				

UE führten bei 22 (8,9%) Patienten, welche mit Atezolizumab (V) behandelt wurden, zu einem Behandlungsabbruch, bei einer Therapie mit Vinflunin (V) waren dies 38 (15,7%) Patienten. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,45 [0,26; 0,76], p=0,0031).

Die am häufigsten genannten Gründe für den Abbruch der Behandlung mit Atezolizumab waren UE aus der SOC gastrointestinale Erkrankungen (2,8%) sowie der SOC Infektionen und Infestationen (1,2%) und der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (1,2%).

Im Unterschied zur Behandlung mit Vinflunin gab es unter der Therapie mit Atezolizumab kein einzelnes Ereignis innerhalb einer SOC, welches häufiger als bei einem Prozent aller mit Atezolizumab behandelten Patienten einen Therapieabbruch zur Folge hatte.



Die häufigsten UE, welche zum Behandlungsabbruch führten ( $\geq 1\%$  Patienten in einem Arm), waren: Sepsis (0,0% Atezolizumab vs. 2,1% Vinflunin), Obstipation (Verstopfung) (0,0% vs. 1,2%), Asthenie (0,0% vs. 1,2%), Neutropenie (0,0% vs. 1,2%) und febrile Neutropenie (0% vs. 1,2%).

Unter Atezolizumab führten bei zwei Patienten Ereignisse vom Grad 2 zum Therapieabbruch. Acht Patienten brachen die Therapie aufgrund von Ereignissen vom Grad 3 ab. Weiterhin kam es zu einem Therapieabbruch bei zwei Patienten aufgrund von UE vom Grad 4. Bei zehn Patienten war die Ursache für den Behandlungsabbruch ein UE vom Grad 5.

Aufgrund UE vom Grad 1-2 brachen drei Patienten die Therapie mit Vinflunin ab. Bei 17 Patienten waren Ereignisse vom Grad 3 und bei zehn Patienten vom Grad 4 die Ursache für einen Behandlungsabbruch. Weiterhin kam es zu einem Abbruch der Vinflunintherapie bei acht Patienten aufgrund von UE vom Grad 5.

Die Inzidenz der Behandlungsabbrüche aufgrund UE entspricht der für eine Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab in dieser Indikation zu erwartenden Häufigkeit. Es zeigt sich auch für diesen Endpunkt ein deutlicher Vorteil der Krebsimmuntherapie gegenüber der Vergleichstherapie mit Vinflunin. Dieser stellt für den Patienten einen medizinisch sehr relevanten Zusatznutzen dar.

#### Sensitivitätsanalyse: Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund eines UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G))

Studie IMvigor211 Endpunkt	Atezolizumab N=459	Chemotherapie N=443	Behandlungseffekt (Atezolizumab (G)/ Chemotherapie (G))	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	34 (7,4)	78 (17,6)	0,31 [0,21; 0,47] <0,0001	0,42 [0,29; 0,62] 0,37 [0,24; 0,57] -0,1 [-0,14; -0,06]
<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell				
<sup>b</sup> Log-Rank Test				
ARD: Absolute Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis				

Es brachen weniger Patienten die Therapie mit Atezolizumab als die Chemotherapie aufgrund UE ab (7,4% vs. 17,6%). Dies ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,31 [0,21; 0,47],  $p < 0,0001$ ).

Die am häufigsten genannten Gründe für den Abbruch der Behandlung mit Atezolizumab waren UE aus der SOC gastrointestinale Erkrankungen (1,5%) sowie der SOC Infektionen

und Infestationen (1,1%) und der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (1,1%).

Im Unterschied zur Behandlung mit Chemotherapie gab es unter der Therapie mit Atezolizumab kein einzelnes Ereignis innerhalb einer SOC, welches häufiger als bei einem Prozent aller mit Atezolizumab behandelten Patienten einen Therapieabbruch zur Folge hatte.

Die häufigsten UE, welche zum Behandlungsabbruch führten ( $\geq 1\%$  Patienten in einem Arm) waren: Sepsis (0,2% Atezolizumab vs. 1,8% Chemotherapie), Asthenie (0,0% vs. 1,4%), periphere Neuropathie (0% vs. 1,8%) und febrile Neutropenie (0% vs. 1,1%).

Unter Atezolizumab führten bei zwei Patienten Ereignisse vom Grad 2 zum Therapieabbruch. Elf Patienten brachen die Therapie aufgrund von Ereignissen vom Grad 3 ab. Weiterhin wurden fünf Patienten dokumentiert, die die Therapie aufgrund UE vom Grad 4 abbrachen. Bei 16 Patienten war die Ursache für den Behandlungsabbruch ein UE vom Grad 5.

Aufgrund UE vom Grad 1-2 brachen 18 Patienten die Chemotherapie ab. Bei 34 Patienten waren Ereignisse vom Grad 3 und bei 12 Patienten vom Grad 4 die Ursache für einen Behandlungsabbruch. Weiterhin kam es zu einem Abbruch der Chemotherapie bei 14 Patienten aufgrund von UE vom Grad 5.

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

#### Hauptanalyse: Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)

Bei insgesamt 38 Patienten wurden immunvermittelte unerwünschte Ereignisse beobachtet; davon bei 12 Patienten im Vinflunin-Arm und bei 26 Patienten im Atezolizumab-Arm. Es zeigt sich hinsichtlich des Auftretens von immunvermittelten unerwünschten Ereignissen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,7 [0,85; 3,39],  $p=0,1332$ ).

Im Nachfolgenden richtet sich die Beschreibung der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse auf UEs, welche nach Rücksprache mit den regulatorischen Behörden Eingang in die Fachinformation gefunden haben:

#### *Immunvermittelte Pneumonitis*

Vier Fälle einer immunvermittelten Pneumonitis wurden im Atezolizumab-Arm beschrieben. Zwei der immunvermittelten Ereignisse waren vom Schweregrad 2, eines vom Schweregrad 3 und eines vom Schweregrad 4. Im Vinflunin-Arm trat kein Ereignis einer immunvermittelten Pneumonitis auf.

#### *Immunvermittelte Hepatitis*

Ein Fall einer Autoimmunhepatitis trat bei einem der mit Atezolizumab behandelten Patienten auf. Das Ereignis war vom Schweregrad 3 und reversibel. Im Vinflunin-Arm wurde über kein Ereignis einer immunvermittelten Hepatitis berichtet.

*Immunvermittelte Kolitis*

Insgesamt wurde bei der Behandlung von Patienten mit Atezolizumab ein Fall von immunvermittelter Kolitis (Grad 1) sowie ein Fall einer immunvermittelten ulzerativen Kolitis vom Grad 3 beobachtet. Dieses UE wurde als schwerwiegend eingestuft, war reversibel war und führte zu einem Absetzen der Therapie.

Unter der Therapie mit Vinflunin wurde über keine immunvermittelte Kolitis berichtet.

*Immunvermittelte Endokrinopathien*

Über immunvermittelte Fälle von Diabetes mellitus Typ 1 wurde weder im Atezolizumab-Arm noch im Vinflunin-Arm berichtet.

Insgesamt wurden unter Atezolizumab zwei Ereignisse einer immunvermittelten Hypothyreose beobachtet. Ein Ereignis war vom Grad 1, das andere vom Grad 2.

Außerdem wurde im Atezolizumab-Arm ein Fall einer immunvermittelten Hyperthyreose (Grad 2) beobachtet.

Im Vinflunin-Arm wurden weder eine immunvermittelte Hyperthyreose noch eine Hypothyreose berichtet.

Unter der Behandlung mit Vinflunin wurde bei einem Patienten eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz vom Schweregrad 2 beobachtet. Dieses Ereignis wurde vom Studienarzt als nicht schwerwiegend eingestuft.

Eine Hypophysitis trat weder unter der Therapie mit Atezolizumab noch unter Vinflunin auf.

*Immunvermittelte Meningoenzephalitis*

Es wurde weder unter der Therapie mit Atezolizumab noch unter Vinflunin eine immunvermittelte Meningitis/Enzephalitis beobachtet.

*Immunvermittelte Neuropathien*

Myasthenia gravis sowie das Guillain-Barré-Syndrom traten weder im Atezolizumab- noch im Vinflunin-Arm auf.

*Immunvermittelte Pankreatitis*

Ein Fall von immunvermittelter Pankreatitis (Grad 2) trat am 39. Tag nach Beendigung der Therapie im Atezolizumab-Arm auf. Dieses Ereignis wurde vom Studienarzt als nicht schwerwiegend und nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft. Das Ereignis war reversibel.

Sensitivitätsanalyse: Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)

Bei insgesamt 74 Patienten wurden immunvermittelte unerwünschte Ereignisse beobachtet; davon bei 28 Patienten im Chemotherapie-Arm und bei 46 Patienten im Atezolizumab-Arm.

Es zeigt sich hinsichtlich des Auftretens von immunvermittelten unerwünschten Ereignissen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,24 [0,77; 1,99], p=0,3859).

Im Nachfolgenden richtet sich die Beschreibung der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse auf UEs, welche nach Rücksprache mit den regulatorischen Behörden Eingang in die Fachinformation gefunden haben:

#### *Immunvermittelte Pneumonitis*

Insgesamt traten im Atezolizumab-Arm fünf Fälle von immunvermittelter Pneumonitis auf sowie ein Fall im Chemotherapie-Arm.

Zwei der immunvermittelten Ereignisse im Atezolizumab-Arm waren vom Schweregrad 2, zwei vom Schweregrad 3 und eines vom Schweregrad 4.

Bei der im Chemotherapie-Arm aufgetretenen immunvermittelten Pneumonitis handelte es sich um ein Ereignis vom Schweregrad 5.

#### *Immunvermittelte Hepatitis*

Bei zwei der mit Atezolizumab behandelten Patienten trat eine Autoimmun-Hepatitis auf. Beide Ereignisse waren vom Grad 3 und reversibel. Im Chemotherapie-Arm trat kein Ereignis einer immunvermittelten Hepatitis auf.

#### *Immunvermittelte Kolitis*

Insgesamt wurden bei der Behandlung von Patienten mit Atezolizumab fünf Fälle von immunvermittelten Koliden beobachtet.

Eines dieser Ereignisse war vom Schweregrad 1, ein weiteres vom Grad 2, die anderen drei Ereignisse waren vom Schweregrad 3.

Unter der Therapie mit Atezolizumab wurde über eine immunvermittelte ulzerative Kolitis vom Schweregrad 3 berichtet, die als schwerwiegend eingestuft wurde, reversibel war und zu einem Absetzen der Therapie führte.

Unter der Behandlung mit Chemotherapie traten keine immunvermittelten Koliden auf.

#### *Immunvermittelte Endokrinopathien*

Über immunvermittelte Fälle von Diabetes mellitus Typ 1 wurde weder im Atezolizumab-Arm noch im Chemotherapie-Arm berichtet.

Insgesamt wurden in IMvigor211 drei Ereignisse von Hypothyreosen unter Behandlung mit Atezolizumab beobachtet. Ein Ereignis war vom Grad 1, zwei waren vom Grad 2.

Unter Chemotherapie trat bei keinem Patienten ein Ereignis einer immunvermittelten Hypothyreose auf.

Bei zwei Patienten im Atezolizumab-Arm trat eine immunvermittelte Hyperthyreose auf. Ein Ereignis war vom Schweregrad 2, das andere vom Schweregrad 3.

Unter Chemotherapie trat kein Ereignis einer immunvermittelten Hyperthyreose auf.

Unter der Behandlung mit Chemotherapie wurde bei einem Patienten eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz vom Schweregrad 2 beobachtet. Dieses Ereignis wurde als nicht schwerwiegend eingestuft.

Eine Hypophysitis trat weder unter Atezolizumab noch unter Chemotherapie auf.

#### *Immunvermittelte Meningoenzephalitis*

Es wurde weder im Atezolizumab- noch im Chemotherapie-Arm eine immunvermittelte Meningitis/Enzephalitis beobachtet.

#### *Immunvermittelte Neuropathien*

Myasthenia gravis sowie das Guillain-Barré-Syndrom traten weder unter Atezolizumab noch unter Chemotherapie auf.

#### *Immunvermittelte Pankreatitis*

Ein Fall von immunvermittelte Pankreatitis (Grad 2) trat am 39. Tag nach Beendigung der Therapie im Atezolizumab-Arm auf. Dieses Ereignis wurde vom Studienarzt als nicht schwerwiegend und nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft. Das Ereignis war reversibel.

Unter der Behandlung mit Chemotherapie trat kein Ereignis von Pankreatitis auf.

**Patienten mit UE – weitere Untersuchungen*****Patienten mit UE mit Unterschied  $\geq 5\%$  zwischen den Behandlungsarmen*****Hauptanalyse: Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)**

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt Patienten mit UE mit Inzidenzunterschied  $>5\%$  zwischen den Behandlungsarmen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V))

Studie IMvigor211 Endpunkt	Atezolizumab N=247	Vinflunin N=242	Behandlungseffekt (Atezolizumab (V)/Vinflunin (V))	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>				
Anämie	49 (19,8)	83 (34,3)	0,46 [0,32; 0,66] <0,0001	0,58 [0,43; 0,78] 0,47 [0,31; 0,71] -0,14 [-0,22; -0,07]
Febrile Neutropenie	1 (0,4)	21 (8,7)	0,04 [0,01; 0,31] 0,002	0,05 [<0,01; 0,34] 0,04 [<0,01; 0,32] -0,08 [-0,12; -0,05]
Neutropenie	1 (0,4)	46 (19)	0,02 [0,00; 0,12] <0,0001	0,02 [<0,01; 0,15] 0,02 [<0,01; 0,13] -0,19 [-0,24; -0,14]
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>				
Abdominalschmerz	23 (9,3)	49 (20,2)	0,39 [0,24; 0,64] 0,0002	0,46 [0,29; 0,73] 0,40 [0,24; 0,69] -0,11 [-0,17; -0,05]
Obstipation (Verstopfung)	63 (25,5)	136 (56,2)	0,28 [0,21; 0,38] <0,0001	0,45 [0,36; 0,58] 0,27 [0,18; 0,39] -0,31 [-0,39; -0,22]
Übelkeit	56 (22,7)	98 (40,5)	0,43 [0,31; 0,60] <0,0001	0,56 [0,42; 0,74] 0,43 [0,29; 0,64] -0,18 [-0,26; -0,10]
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				
Asthenie	61 (24,7)	76 (31,4)	0,64 [0,46; 0,90] 0,0105	0,79 [0,59; 1,05] 0,72 [0,48; 1,07] -0,07 [-0,15; 0,01]
Schleimhautent- zündung	12 (4,9)	35 (14,5)	0,28 [0,15; 0,55] 0,0002	0,34 [0,18; 0,63] 0,30 [0,15; 0,60] -0,10 [-0,15; -0,04]

Studie IMvigor211 Endpunkt	Atezolizumab N=247	Vinflunin N=242	Behandlungseffekt (Atezolizumab (V)/Vinflunin (V))	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<i>Untersuchungen</i>				
Kreatinin im Blut erhöht	22 (8,9)	7 (2,9)	2,46 [1,04; 5,79] 0,0401	3,08 [1,34; 7,07] 3,28 [1,38; 7,83] 0,06 [0,02; 0,10]
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	18 (7,4)	n.b.	<0,01 [0; n.b.] <0,01 [0; n.b.] n.b. [n.b.; n.b.]
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>				
Rückenschmerzen	47 (19)	32 (13,2)	1,17 [0,74; 1,85] 0,4954	1,44 [0,95; 2,17] 1,54 [0,95; 2,52] 0,06 [-0,01; 0,12]
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				
Hämaturie	29 (11,7)	15 (6,2)	1,57 [0,84; 2,95] 0,1615	1,89 [1,04; 3,44] 2,01 [1,05; 3,86] 0,06 [0,01; 0,11]
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>				
Alopezie (Haarausfall)	0 (0)	36 (14,9)	n.b.	<0,01 [0; n.b.] <0,01 [0; n.b.] n.b. [n.b.; n.b.]
Ausschlag	33 (13,4)	10 (4,1)	2,75 [1,35; 5,61] 0,0053	3,23 [1,63; 6,41] 3,58 [1,72; 7,43] 0,09 [0,04; 0,14]
Pruritus	34 (13,8)	9 (3,7)	3,15 [1,51; 6,60] 0,0023	3,70 [1,81; 7,55] 4,13 [1,94; 8,82] 0,10 [0,05; 0,15]
<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell <sup>b</sup> Log-Rank Test ARD: Absolute Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio				

Die Inzidenzen der Laborwertveränderungen unter Atezolizumab entsprechen den für Krebsimmuntherapien zu erwartenden. Krebsimmuntherapien sind für das blutbildende System weniger toxisch als Chemotherapien, was sich in der Zahl der klinisch- und patientenrelevanten febrilen Neutropenien äußert. Diese traten unter Atezolizumab (V) im Vergleich zu Vinflunin (V) wesentlich seltener auf (0,4% vs. 8,7%). Der einzige unter Atezolizumab-Behandlung aufgetretene Fall von febriler Neutropenie (Grad 4) war reversibel, die Therapie mit Atezolizumab wurde unterbrochen. Die während der Behandlung mit

Chemotherapie aufgetretenen Ereignisse von febriler Neutropenie waren vom Grad 3 und 4 und wurden vom Studienarzt als vorwiegend schwerwiegend (6,6%) eingestuft. Die Chemotherapie wurde in drei Fällen abgebrochen.

Die folgenden Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz (9,3% vs. 20,2%), Obstipation (Verstopfung) (25,5% vs. 56,2%) und Übelkeit (22,7% vs. 40,5%) traten unter der Behandlung mit Atezolizumab signifikant seltener auf als unter Vinflunin. Die Mehrzahl der aufgetretenen gastrointestinalen Ereignisse war in beiden Behandlungsarmen vom Grad 1 oder 2, bei Obstipation (Verstopfung) wurden im Vinflunin-Arm 8,7% Ereignisse vom Schweregrad 3 beobachtet versus 0,8% im Atezolizumab-Arm. In drei Fällen führte die Obstipation (Verstopfung) im Vinflunin-Arm zum Behandlungsabbruch. Dies stellt aus medizinischer Sicht einen deutlichen Vorteil der Krebsimmuntherapie gegenüber der Vinflunin-Therapie dar. Auch für das subjektive Empfinden des Patienten ist dieser Vorteil von Atezolizumab von großer Bedeutung.

Bezüglich der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigte sich hinsichtlich der Endpunkte Asthenie (24,7% vs. 31,4%) und Schleimhautentzündung (4,9% vs. 14,5%) ein signifikanter Vorteil von Atezolizumab gegenüber Vinflunin. Da insbesondere die Schleimhautentzündung im Alltag für den Patienten in seiner subjektiven Wahrnehmung sehr unangenehm ist, handelt es sich auch hier um einen bedeutsamen Vorteil der Krebsimmuntherapie gegenüber der Vergleichstherapie mit Vinflunin. In drei Fällen führte die Asthenie im Vinflunin-Arm zum Behandlungsabbruch.

Die Ereignisse erhöhtes Kreatinin im Blut (8,9% vs. 2,9%), Rückenschmerzen (19,0% vs. 13,2%) und Hämaturie (11,7% vs. 6,2%) traten unter der Therapie mit Atezolizumab im Vergleich zur Behandlung mit Vinflunin häufiger auf. Die Mehrzahl der Ereignisse war in beiden Therapiearmen vom Grad 1-2 (erhöhtes Kreatinin, Rückenschmerzen) bzw. vom Grad 1-3 (Hämaturie). Die Therapie wurde in beiden Armen jeweils einmal aufgrund einer Hämaturie und im Atezolizumab-Arm einmal aufgrund von Rückenschmerzen beendet.

Die Inzidenzen von Alopezie (Haarausfall), Ausschlag und Pruritus unter Atezolizumab entsprechen den für Krebsimmuntherapien zu erwartenden Werten. Krebsimmuntherapien sind für die sich schnell teilenden Zellen weniger toxisch als Chemotherapien, was sich auch in dem für den Patienten bedeutsamen Alopezien (Haarausfall) äußert. Im Unterschied zur Behandlung mit Vinflunin wurde unter der Therapie mit Atezolizumab kein Ereignis einer Alopezie (Haarausfall) berichtet (14,9% vs. 0,0%). Lediglich die Ereignisse Ausschlag (13,4% vs. 4,1%) und Pruritus (Juckreiz) (13,8% vs. 3,7%) traten unter Atezolizumab im Vergleich zur Behandlung mit Vinflunin häufiger auf. Weder im Atezolizumab- noch im Vinflunin-Arm kam es diesbezüglich zu Ereignissen vom Schweregrad 4 oder 5, nur in Einzelfällen wurde über Ereignisse vom Schweregrad 3 berichtet. Überwiegend handelte es sich hierbei um UE der Grade 1 und 2 (Tabelle 4-58). Solche niedriggradigen kutanen Symptome sind in der Regel leicht und problemlos behandelbar. Weiter ist bei der Bewertung dieser UE eine sehr ausgeprägte Koinzidenz zu berücksichtigen. Die berichteten Zahlen legen nahe, dass es sich hier in den meisten Fällen um das doppelte Berichten eines mit Juckreiz einhergehenden, leichten Hautausschlags handelt.



Tabelle 4-58: Grad der kutanen UE mit geringerem Nutzen von Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie mit Vinflunin

Grad	Ausschlag		Pruritus	
	Atezolizumab (N=247)	Vinflunin (N=242)	Atezolizumab (N=247)	Vinflunin (N=242)
1	22 (8,9%)	7 (2,9%)	23 (9,3%)	9 (3,7%)
2	10 (4,0%)	2 (0,8%)	10 (4,0%)	-
3	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	-

Sensitivitätsanalyse: Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt Patienten mit UE mit Inzidenzunterschied  $\geq 5\%$  zwischen den Behandlungsarmen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G))

Studie IMvigor211 Endpunkt	Atezolizumab N=459	Chemotherapie N=443	Behandlungseffekt (Atezolizumab (G)/ Chemotherapie (G))	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>				
Anämie	93 (20,3)	126 (28,4)	0,57 [0,43; 0,74] <0,0001	0,71 [0,56; 0,9] 0,64 [0,47; 0,87] -0,08 [-0,14; -0,03]
Febrile Neutropenie	1 (0,2)	28 (6,3)	0,03 [0,00; 0,23] 0,0006	0,03 [<0,01; 0,25] 0,03 [<0,01; 0,24] -0,06 [-0,08; -0,04]
Neutropenie	4 (0,9)	65 (14,7)	0,05 [0,02; 0,13] <0,0001	0,06 [0,02; 0,16] 0,05 [0,02; 0,14] -0,14 [-0,17; -0,1]
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>				
Erbrechen	55 (12)	81 (18,3)	0,56 [0,39; 0,79] 0,0009	0,66 [0,48; 0,9] 0,61 [0,42; 0,88] -0,06 [-0,11; -0,02]
Obstipation (Verstopfung)	123 (26,8)	175 (39,5)	0,48 [0,38; 0,61] <0,0001	0,68 [0,56; 0,82] 0,56 [0,42; 0,74] -0,13 [-0,19; -0,07]
Stomatitis	13 (2,8)	35 (7,9)	0,28 [0,15; 0,54] 0,0002	0,36 [0,19; 0,67] 0,34 [0,18; 0,65] -0,05 [-0,08; -0,02]

Studie IMvigor211 Endpunkt	Atezolizumab N=459	Chemotherapie N=443	Behandlungseffekt (Atezolizumab (G)/ Chemotherapie (G))	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Übelkeit	100 (21,8)	140 (31,6)	0,57 [0,44; 0,74] <0,0001	0,69 [0,55; 0,86] 0,6 [0,45; 0,81] -0,1 [-0,16; -0,04]
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				
Fieber	102 (22,2)	68 (15,3)	1,25 [0,91; 1,70] 0,1642	1,45 [1,1; 1,91] 1,58 [1,12; 2,21] 0,07 [0,02; 0,12]
Schleimhautent- zündung	24 (5,2)	47 (10,6)	0,39 [0,24; 0,65] 0,0003	0,49 [0,31; 0,79] 0,46 [0,28; 0,77] -0,05 [-0,09; -0,02]
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>				
Harnwegsinfektion	94 (20,5)	68 (15,3)	0,96 [0,7; 1,33] 0,8133	1,33 [1; 1,77] 1,42 [1,01; 2] 0,05 [0; 0,1]
<i>Untersuchungen</i>				
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	29 (6,5)	n.b.	<0,01 [0; n.b.] <0,01 [0; n.b.] n.b. [n.b.; n.b.]
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>				
Myalgie	25 (5,4)	56 (12,6)	0,35 [0,22; 0,57] <0,0001	0,43 [0,27; 0,68] 0,4 [0,24; 0,65] -0,07 [-0,11; -0,03]
Rückenschmerzen	86 (18,7)	55 (12,4)	1,24 [0,88; 1,75] 0,2206	1,51 [1,1; 2,06] 1,63 [1,13; 2,35] 0,06 [0,02; 0,11]
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>				
periphere Neuropathie	7 (1,5)	53 (12)	0,10 [0,05; 0,23] <0,0001	0,13 [0,06; 0,28] 0,11 [0,05; 0,25] -0,1 [-0,14; -0,07]
periphere sensorische Neuropathie	5 (1,1)	41 (9,3)	0,10 [0,04; 0,25] <0,0001	0,12 [0,05; 0,3] 0,11 [0,04; 0,28] -0,08 [-0,11; -0,05]

Studie IMvigor211 Endpunkt	Atezolizumab N=459	Chemotherapie N=443	Behandlungseffekt (Atezolizumab (G)/ Chemotherapie (G))	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>				
Husten	55 (12)	30 (6,8)	1,32 [0,84; 2,09] 0,2273	1,77 [1,16; 2,71] 1,87 [1,18; 2,99] 0,05 [0,01; 0,09]
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>				
Alopezie (Haarausfall)	0 (0)	124 (28)	n.b.	<0,01 [0; n.b.] <0,01 [0; n.b.] n.b. [n.b.; n.b.]
Ausschlag	52 (11,3)	28 (6,3)	1,47 [0,92; 2,34] 0,1079	1,79 [1,15; 2,78] 1,89 [1,17; 3,06] 0,05 [0,01; 0,09]
Pruritus	63 (13,7)	19 (4,3)	2,62 [1,56; 4,40] 0,0003	3,2 [1,95; 5,26] 3,55 [2,09; 6,04] 0,09 [0,06; 0,13]
<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell <sup>b</sup> Log-Rank Test ARD: Absolute Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio				

Der Vergleich der UE mit einem Inzidenzunterschied  $\geq 5\%$  zwischen den Behandlungsarmen bei Patienten, welche mit Atezolizumab (G) versus den gesamten Chemotherapie-Arm (G) behandelt wurden, zeigte ähnliche Ergebnisse wie bereits zuvor der Vergleich zwischen Atezolizumab und Vinflunin.

Die Laborwertveränderungen zeigen auch im Vergleich zwischen Atezolizumab und Chemotherapie eine geringere Toxizität der Krebsimmuntherapie gegenüber der Chemotherapie. Insbesondere die klinisch relevante febrile Neutropenie trat auch im Vergleich mit dem gesamten Chemotherapie-Arm wesentlich seltener auf (0,2% vs. 6,3%). Die während der Behandlung mit Chemotherapie aufgetretenen Ereignisse waren vom Grad 3 und 4 und wurden vom Studienarzt als vorwiegend schwerwiegend (5,0%) eingestuft. Die Chemotherapie wurde in fünf Fällen abgebrochen.

Bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten Erbrechen, Übelkeit, Obstipation (Verstopfung) und Stomatitis unter der Behandlung mit Atezolizumab wesentlich seltener auf als unter der Behandlung mit Chemotherapie, die Mehrzahl der aufgetretenen gastrointestinalen Ereignisse war in beiden Behandlungsarmen vom Grad 1 oder 2.

Bezüglich der Inzidenzen der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts Schleimhautentzündung ein signifikanter Vorteil von Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie (5,2% vs. 10,6%). Die Mehrzahl der Ereignisse war vom Grad 1-2. Die Ereignisse Pyrexie (22,2% vs. 15,3%) sowie Harnwegsinfektionen (20,5% vs. 15,3%) traten jeweils unter Behandlung mit Atezolizumab gegenüber der Behandlung mit Chemotherapie häufiger auf, jedoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Die Mehrzahl der Ereignisse war auch hier vom Grad 1-2 (Fieber) bzw. vom Grad 2-3 (Harnwegsinfektionen).

Auch bezüglich der Ereignisse Myalgie, periphere Neuropathie und periphere sensorische Neuropathie lässt sich ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Atezolizumab gegenüber der Behandlung mit Chemotherapie feststellen. Lediglich die Inzidenzen der aufgetretenen Rückenschmerzen waren im Atezolizumab-Arm nicht signifikant höher als im Chemotherapie-Arm (18,7% vs. 12,4%). Die hier aufgeführten häufigsten Ereignisse dieser beiden SOC waren in beiden Behandlungsarmen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle vom Grad 1-2.

Das Ereignis Husten trat unter der Behandlung mit Atezolizumab gegenüber der Behandlung mit Chemotherapie häufiger auf (12,0% vs. 6,8%), jedoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Alle Ereignisse im Atezolizumab-Arm wurden mit Schweregrad 1-2 bewertet.

Die Inzidenzen von Alopezie (Haarausfall), Ausschlag und Pruritus unter Atezolizumab entsprechen den für Krebsimmuntherapien zu erwartenden. Unter der Behandlung mit Atezolizumab wurde kein Ereignis einer Alopezie (Haarausfall) berichtet (0,0% vs. 28,0%). Lediglich die Ereignisse Ausschlag (11,3% vs. 6,3%) und Pruritus (Juckreiz) (13,7% vs. 4,3%) traten unter der Behandlung mit Atezolizumab gegenüber der Behandlung mit Chemotherapie häufiger auf.

### ***Zusammenfassung: Patienten mit UE – weitere Untersuchungen***

Zusammenfassend entsprachen die in den diskutierten SOC's beobachteten UE-Inzidenzen dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind vergleichbar mit den bislang auch in weiteren Indikationen durchgeführten randomisierten Studien. Insgesamt wurde Atezolizumab seit 11. Mai 2011 an mehr als 22.000 Patienten (bei 11.247 Patienten im Rahmen von klinischen Studien und bei 10.869 Patienten ausserhalb von klinischen Studien) eingesetzt [8]. In IMvigor211 sind keine neuen bislang unbekanntenen UE im Zusammenhang mit der Verabreichung von Atezolizumab aufgetreten. Insgesamt entspricht das Verträglichkeitsprofil von Atezolizumab in dieser Studie dem bekannten Verträglichkeitsprofil des Wirkstoffs.

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

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

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 18: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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

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

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

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*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.*

Da nur eine randomisierte Studie für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Eine detaillierte Übersicht der a priori geplanten und post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Anhand der in diesem Abschnitt dargestellten Analysen ergeben sich Subgruppen mit mehr signifikanten Interaktionstests als zufällig erwartet, die einer genauen medizinisch-biologischen Betrachtung bedürfen, um als relevant zu gelten. Subgruppen mit weniger signifikanten Interaktionstests als zufällig erwartet und sonstige Subgruppen sind lediglich der Vollständigkeit halber dargestellt.

#### *Subgruppen mit mehr signifikanten Interaktionstests als zufällig erwartet*

Im Folgenden wird zunächst auf solche Subgruppen eingegangen, bei denen sich im Vergleich von erwarteter und tatsächlicher Anzahl an Interaktionen eine Häufung zeigte (Geografische Region und IC-Levels).

#### **Geografische Region**

Die Kategorien dieser Subgruppe sind Europa, Nordamerika und sonstige Regionen. In der Kategorie Nordamerika und sonstige Regionen sind mit 16 und 58 Patienten nur wenige Patienten enthalten. Der Großteil der Patienten (ca. 85%) kommt aus der Region Europa.

Bezüglich des Subgruppenmerkmals geografische Region zeigen sich Interaktionen mit den Symptomskalen Appetitlosigkeit sowie Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) des EORTC QLQ-C30. Außerdem zeigen sich Interaktionen mit den Verträglichkeitsendpunkten Patienten mit Abdominalschmerzen, Patienten mit Hämaturie und Patienten mit Pruritus.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (5) lag über der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (2).

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-62 (Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen) und Tabelle 4-64 (Abdominalschmerz, Hämaturie und Pruritus).

Für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zeigte sich nur für die Kategorie andere Regionen ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Atezolizumab. Bei der Symptomskala Appetitlosigkeit zeigte sich bei der Region Nordamerika ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Atezolizumab. Bei dem Verträglichkeitsendpunkt Abdominalschmerz zeigte sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Atezolizumab für die Regionen Europa und andere Regionen. Bei dem Verträglichkeitsendpunkt Pruritus zeigte sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Atezolizumab für die Region Europa. Bei Hämaturie zeigte sich kein Behandlungsunterschied.

Neben intrinsischen Faktoren, wie z. B. Unterschieden im Metabolismus oder in der Ausscheidung von Arzneimitteln, können auch äußere Faktoren (Ernährung oder Umweltfaktoren) wie auch eine Kombination aus beidem zu Unterschieden in unterschiedlichen geografischen Regionen in der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln führen. Für die beschriebenen Interaktionen der geografischen Region mit den

Behandlungseffekten in Bezug auf Symptomatik und Verträglichkeit lässt sich keine medizinische Begründung benennen.

Es zeigten sich keine weiteren entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte, deshalb werden die Interaktionen der geografischen Region als rein zufällig und nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

### **IC – Status**

Für das Subgruppenmerkmal IC-Status zeigen sich Interaktionen mit den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Diarrhoe, Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen sowie Schlaflosigkeit.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (4) lag über der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (0,9).

Die einzelnen Effekte sind in Tabelle 4-62 aufgeführt. Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 besteht für Patienten mit IC-Level 0/1 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Atezolizumab. Die Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 zeigt für Patienten mit IC-Level 0/1 ebenfalls einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Atezolizumab. Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 ergibt sich für Patienten der Subgruppe IC-Level 2/3 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Atezolizumab. Die Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 zeigt in keiner Subgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen. Insgesamt ist aber eine Korrelation der PD-L1-Expression auf den Immunzellen im Tumormilieu mit den hier geschilderten Symptomen bzw. unerwünschten Wirkungen der Therapie nicht medizinisch plausibel zu erklären.

Basierend auf früheren Studienergebnissen, die eine Assoziation der PD-L1-Expression auf Tumor-infiltrierenden Immunzellen und Ansprechraten bzw. Gesamtüberleben zeigten [6], wäre eine Interaktion des IC-Levels mit der objektiven Ansprechrate grundsätzlich möglich. Diese zeigte sich aber ebenso wenig wie Interaktionen mit anderen auf Bildgebung beruhenden Wirksamkeitsparametern (z. B. progressionsfreies Überleben) oder dem Gesamtüberleben, sodass hier insgesamt keinerlei Zusammenhang der PD-L1-Expression mit den Gruppenunterschieden zur Wirksamkeit der Therapie gegeben ist. Die beschriebenen Interaktionen der Symptom- und Lebensqualitätsskalen für das Merkmal IC-Level sind medizinisch nicht erklärbar. Es zeigten sich keine weiteren entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte. Deshalb werden die Interaktionen der IC-Level als rein zufällig und nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

### *Subgruppen mit weniger signifikanten Interaktionstests als zufällig erwartet*

Im Sinne der vollständigen Darstellung wird im Folgenden kurz auf die übrigen Subgruppen eingegangen, bei denen im Vergleich von erwarteter und tatsächlicher Anzahl an Interaktionen keine Häufung vorlag.

**Alter**

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte.

**Geschlecht**

Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht zeigen sich Interaktionen mit den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Fatigue (Erschöpfung) sowie mit der Funktionsskala soziale Funktion.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (2) entspricht der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (2).

Die einzelnen Effekte sind in den Tabellen Tabelle 4-62 (Erschöpfung) und Tabelle 4-63 (soziale Funktion) aufgeführt.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Fatigue (Erschöpfung) des EORTC QLQ-C30 besteht für Männer ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Atezolizumab. Ebenso besteht für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 für Männer ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Atezolizumab. Es zeigten sich keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte, deshalb wird das Geschlecht nicht als relevanter Effektmodifikator eingestuft

**ECOG-PS**

Für das Subgruppenmerkmal ECOG-PS zeigen sich Interaktionen für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Dyspnoe sowie für den Verträglichkeitsendpunkt Schleimhautentzündung.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (2) entsprach der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (2).

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-62 (Dyspnoe) und Tabelle 4-64 (Schleimhautentzündung).

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Für die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Schleimhautentzündung zeigte sich eine signifikante Interaktion für die Gruppe ECOG 0 zugunsten von Atezolizumab.

Es zeigten sich keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte, deshalb wird der ECOG-PS nicht als relevanter Effektmodifikator eingestuft. Auch aus klinischer Sicht lässt sich basierend auf den statistischen Ergebnissen kein systematischer Effekt erkennen.

**Ethnie**

Für das Subgruppenmerkmal Ethnie zeigt sich eine Interaktion mit dem Endpunkt progressionsfreies Überleben.



Die Anzahl der Effektmodifikationen (1) entsprach der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (0,9).

Der Effekt ist aufgeführt in Tabelle 4-60 (progressionsfreies Überleben).

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt für die Subgruppe Kaukasier zuungunsten von Atezolizumab. Dieser wird allerdings nicht als relevant erachtet, da er hauptsächlich auf die erheblich größere Fallzahl in der Gruppe der Kaukasier zurückzuführen ist; das mediane PFS unterschied sich in dieser Gruppe mit 2,1 (Atezolizumab) vs. 4,1 Monaten fast exakt um den gleichen Betrag wie bei den Patienten anderer Ethnien (2,1 vs. 4,2 Monate), und auch bei den asiatischen Patienten fand sich ein gleich gerichteter, wenn auch weniger stark ausgeprägter Unterschied (2,2 vs. 2,8 Monate).

Daher handelt es sich hier nicht um einen entgegengesetzt-gerichteten, statistisch signifikanten Effekt, deshalb wird die Ethnie nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

### **Anzahl der Risikofaktoren**

Für den Endpunkt bestätigte objektive Ansprechrate zeigt sich eine Subgruppeninteraktion für das Merkmal Anzahl der Risikofaktoren. Die Anzahl der Effektmodifikationen (1) entsprach der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (0,9).

Der Effekt ist aufgeführt in Tabelle 4-61 (bestätigte objektive Ansprechrate).

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt für die Subgruppe der Patienten mit 0 Risikofaktoren zuungunsten von Atezolizumab (beim Endpunkt ORR bedeutet ein RR <1 einen Nachteil von Atezolizumab). Dies war kein entgegengesetzt gerichteter, statistisch signifikanter Effekt, deshalb wird die Anzahl der Risikofaktoren nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

### **Viszerale Beteiligung**

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte.

### **Vorhandensein von Lebermetastasen**

Für das Subgruppenmerkmal Lebermetastasen zeigt sich eine Interaktion mit der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit. Die Anzahl der Effektmodifikationen (1) entsprach der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (0,9).

Der Effekt ist aufgeführt in Tabelle 4-62.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt für die Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen zugunsten von Atezolizumab. Dies war kein entgegengesetzt-gerichteter statistisch signifikanter Effekt, deshalb wird das Vorhandensein von Lebermetastasen nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

**Zeit seit letzter Chemotherapie**

Für das Subgruppenmerkmal Zeit seit letzter Chemotherapie zeigt sich eine Interaktion mit der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe. Die Anzahl der Effektmodifikationen (1) entsprach der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (0,9).

Der Effekt ist aufgeführt in Tabelle 4-62.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt für die Subgruppe der Patienten mit <3 Monaten seit der letzten Chemotherapie zugunsten von Atezolizumab. Dies war kein entgegengesetzt-gerichteter statistisch signifikanter Effekt, deshalb wird die Zeit seit der letzten Chemotherapie nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

**Hämoglobinspiegel**

Für das Subgruppenmerkmal Hämoglobinspiegel zeigt sich eine Interaktion mit der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe. Die Anzahl der Effektmodifikationen (1) entsprach der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (0,9).

Der Effekt ist aufgeführt in Tabelle 4-62.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied einer Gruppe, deshalb wird der Hämoglobinspiegel nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

**Fazit**

Nach aktuellem medizinischen Wissensstand und statistischer Beurteilung können die Ergebnisse der Subgruppenanalyse als zufällig eingestuft werden. Es ergibt sich keine Subgruppe, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit und/oder Veränderung der Lebensqualität aufweist.

*Aufstellung der signifikanten Interaktionstests***Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)****Progressionsfreies Überleben**

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V))

IMvigor211 Subgruppe Kategorie	Atezolizumab N=252		Vinflunin N=250		Behandlungseffekt (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V))
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/n	Median (Monate) [95%-KI]	Anzahl Patienten mit Ereignis n/n	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>
<b>Ethnie</b>					
kaukasisch	175/196	2,1 [2,1; 2,2]	155/182	4,1 [3,6; 4,3]	1,3 [1,04; 1,62] 0,0200
asiatisch	13/19	2,2 [2,1; 17,3]	21/22	2,8 [2,0; 5,0]	0,54 [0,26; 1,13] 0,0987
andere	32/37	2,1 [1,9; 4,1]	42/46	4,2 [3,4; 6,1]	0,94 [0,58; 1,51] 0,7934
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,0155
<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell					
<sup>b</sup> Log-Rank Test					
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall					

**Bestätigte objektive Ansprechrates**

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für Endpunkt ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V))

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab N=252	Vinflunin N=250	Behandlungseffekt (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V))
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/n	Anzahl Patienten mit Ereignis n/n	RR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>a</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Anzahl Risikofaktoren</b>			
0	12/74	24/66	0,45 [0,24; 0,82], 0,0093 0,34 [0,15; 0,75] -0,2 [-0,34; -0,06]
1/2/3	19/174	16/181	1,24 [0,66; 2,32], 0,5121 1,26 [0,63; 2,55] 0,02 [-0,04; 0,08]
<b>p-Wert Interaktionstest</b>			0,0204

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab N=252		Vinflunin N=250		Behandlungseffekt (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V))	
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/n		Anzahl Patienten mit Ereignis n/n		RR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>a</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]	
<sup>a</sup> Likelihood Ratio- Test						
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

**Verschlechterung der Symptomatik – EORTC QLQ-C30/ TTE-Analysen (MID ≥10 Punkte)**

Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für Endpunkt Verschlechterung der Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30/TTE-Analysen (MID ≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) versus Vinflunin (V))

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab N=252		Vinflunin N=250		Behandlungseffekt (Atezolizumab/ Vinflunin)	
	Patienten mit Ereignis n/n	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/n	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	Interaktion p-Wert <sup>c</sup>
<b>Fatigue (Erschöpfung)</b>						
<b>Geschlecht</b>						
weiblich	52/59	0,9 [0,8; 1,4]	38/46	1,4 [0,9; 1,5]	1,15 [0,74; 1,79] 0,5355	0,0455
männlich	120/179	1,4 [1,3; 2,2]	128/184	1,0 [0,8; 1,3]	0,71 [0,55; 0,92] 0,0107	
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>						
<b>Geografische Region</b>						
Nord-amerika	2/6	13,4 [0,7; n.b.]	5/10	2,8 [1,6; n.b.]	0,28 [0,03; 2,42] 0,2171	0,0481
Europa	101/204	4,2 [2,8; 6,3]	88/190	2,8 [2,1; 4,8]	0,88 [0,66; 1,17] 0,3794	
andere	8/28	n.b. [3; n.b.]	18/30	2,1 [1,3; 3]	0,33 [0,14; 0,79] 0,01	
<b>IC-Status</b>						
IC0/1	80/177	5,8 [3,5; 8,5]	89/172	2,2 [1,6; 3,4]	0,62 [0,46; 0,85] 0,0025	0,0232
IC2/3	31/61	2,2 [1,4; n.b.]	22/58	9,9 [2,1; n.b.]	1,43 [0,82; 2,50] 0,2070	
<b>Dyspnoe</b>						
<b>ECOG-PS (Baseline)</b>						
0	54/104	5,8 [3,5; 11,8]	50/100	3,5 [1,7; 9,7]	0,71 [0,48; 1,05]	0,048

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab N=252		Vinflunin N=250		Behandlungseffekt (Atezolizumab/ Vinflunin)	
	Patienten mit Ereignis n/n	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/n	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	Interaktion p-Wert <sup>c</sup>
					0,0853	
1	65/133	2,2 [1,5; 4,9]	52/129	3,7 [2,3; 7,2]	1,31 [0,9; 1,89] 0,1587	
<b>IC-Status</b>						
IC0/1	82/176	4,9 [2,8; 8,3]	81/171	2,6 [2,1; 4,8]	0,77 [0,56; 1,06] 0,1057	0,0092
IC2/3	37/61	2,9 [2,2; 5,6]	21/58	6 [3,7; 19,8]	1,75 [1,01; 3,03] 0,043	
<b>Hämoglobin</b>						
<10 g/dl	17/36	2,1 [1,4; 8,3]	8/32	n,b [1,9; n.b.]	2,29 [0,97; 5,36] 0,051	0,0241
≥10 g/dl	102/201	4,9 [3; 6,4]	94/197	3,5 [2,3; 5,9]	0,85 [0,63; 1,13] 0,2533	
<b>Schlaflosigkeit</b>						
<b>IC-Status</b>						
IC0/1	83/177	4,2 [3,5; 6,7]	94/172	2,1 [1,5; 2,9]	0,62 [0,45; 0,84] 0,0018	0,0068
IC2/3	32/61	3,5 [1,5; 12,6]	23/58	4,4 [3,5; n.b.]	1,41 [0,82; 2,43] 0,2128	
<b>Lebermetastasen</b>						
Ja	34/70	2,1 [1,5; 6,2]	26/65	4 [1,8; n.b.]	1,23 [0,73; 2,06] 0,4441	0,0492
Nein	81/168	4,9 [3,5; 7,9]	91/165	2,8 [1,7; 3,5]	0,66 [0,49; 0,90] 0,0082	
<b>Appetitlosigkeit</b>						
<b>Geografische Region</b>						
Nord- amerika	5/6	0,7 [0,7; 1,5]	5/10	6,5 [0,9; n.b.]	4,28 [1,08; 17,01] 0,0275	0,0077
Europa	114/203	2,2 [1,5; 4,2]	98/190	2,1 [1,5; 3,7]	1,02 [0,77; 1,35] 0,8893	
andere	13/28	2,3 [0,8; n.b.]	18/30	1,4 [0,8; 2,8]	0,57 [0,26; 1,23] 0,1494	
<b>Diarrhoe</b>						
<b>IC-Status</b>						
IC0/1	70/177	6,2 [4,9; 9,6]	69/170	4,5 [2,8; 14,8]	0,73 [0,52; 1,03] 0,0707	0,0409

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab N=252		Vinflunin N=250		Behandlungseffekt (Atezolizumab/ Vinflunin)	
	Patienten mit Ereignis n/n	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/n	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	Interaktion p-Wert <sup>c</sup>
IC2/3	28/61	4,1 [2,5; 12,6]	18/58	8,5 [4,9; n.b.]	1,52 [0,84; 2,77] 0,1643	
<b>Vorangegangene Chemotherapie</b>						
<3 M	27/76	5,6 [3,7; 18,5]	33/77	2,6 [1,5; 5,3]	0,56 [0,33; 0,94] 0,026	0,0463
≥3 M	71/162	6,2 [4,2; 9,6]	54/151	8,5 [4,5; 16,6]	1,08 [0,75; 1,54] 0,6842	
<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell <sup>b</sup> Log-Rank Test <sup>c</sup> Likelihood ratio ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, IC: Tumor-infiltrierende Immunzelle, KI: Konfidenzintervall, M: Monate, n.b.: nicht bestimmbar						

### *Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität – EORTC QLQ-C30/ TTE-Analysen (MID ≥10 Punkte)*

Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30/TTE-Analysen (MID ≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab(V) versus Vinflunin(V))

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab N=252		Vinflunin N=250		Behandlungseffekt (Atezolizumab (V)/Vinflunin (V))	
	Patienten mit Ereignis n/n	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/n	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	Interaktion p-Wert <sup>c</sup>
<b>Soziale Funktion</b>						
<b>Geschlecht</b>						
weiblich	42/59	1,4 [0,9; 2,1]	30/46	1,4 [1,4; 3,4]	1,4 [0,86; 2,29] 0,1742	0,0215
männlich	101/179	2,8 [2,1; 5,4]	105/183	1,4 [1,4; 1,9]	0,69 [0,52; 0,92] 0,0108	
<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell <sup>b</sup> Log-Rank Test <sup>c</sup> Likelihood ratio HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall						

**Verträglichkeit**

Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE mit Unterschied  $\geq 5\%$  zwischen den Behandlungsarmen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, Atezolizumab (V) versus Vinflunin (V))

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab N=247	Vinflunin N=242	Behandlungseffekt (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V))	
	Patienten mit Ereignis n/n	Patienten mit Ereignis n/n	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	Interaktionstest p-Wert <sup>c</sup>
<i>Abdominalschmerz</i>				
<b>Geografische Region</b>				
Nordamerika	1/6	2/10	0,83 [0,07; 9,28] 0,8789	0,0204
Europa	21/213	34/201	0,51 [0,3; 0,88] 0,0159	
Andere	1/28	13/31	0,06 [0,01; 0,45] 0,0065	
<i>Schleimhautentzündung</i>				
<b>ECOG-PS (Baseline)</b>				
0	4/110	24/105	0,11 [0,04; 0,33] 0,0001	0,0109
1	8/137	11/137	0,72 [0,29; 1,78] 0,4733	
<i>Hämaturie</i>				
<b>Geografische Region</b>				
Nordamerika	3/6	0/10	n.b. [0; n.b.] n.b.	0,0327
Europa	21/213	10/201	1,72 [0,8; 3,66] 0,1629	
andere	5/28	5/31	0,8 [0,21; 3] 0,7425	
<i>Pruritus</i>				
<b>Geografische Region</b>				
Nordamerika	0/6	2/10	n.b.	0,0382
Europa	28/213	6/201	3,88 [1,6; 9,4] 0,0027	
Andere	6/28	1/31	3,41 [0,39; 29,98] 0,2686	
<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell <sup>b</sup> Log-Rank Test <sup>c</sup> Likelihood ratio				

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab N=247	Vinflunin N=242	Behandlungseffekt (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V))	
	Patienten mit Ereignis n/n	Patienten mit Ereignis n/n	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	Interaktionstest p-Wert <sup>c</sup>
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: nicht bestimmbar,				

### Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)

In diesem Abschnitt werden aus Vollständigkeitsgründen die Subgruppenauswertungen für den Vergleich von Atezolizumab (G) gegenüber Chemotherapie (G) dargestellt. Es werden alle Subgruppen mit signifikanten Interaktionseffekten ( $p < 0,05$ ) dargestellt.

#### Verschlechterung der Symptomatik – EORTC QLQ-C30/ TTE-Analysen (MID $\geq 10$ Punkte)

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für Endpunkt Verschlechterung der Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30/TTE-Analysen (MID  $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) versus Chemotherapie (G))

Sub- gruppe Kategorie	Atezolizumab N=467		Chemotherapie N=464		Behandlungseffekt (Atezolizumab (G)/ Chemotherapie (G))	
	Patienten mit Ereignis n/n	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/n	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	Interaktion p-Wert <sup>c</sup>
<b>Fatigue (Erschöpfung)</b>						
<b>Lebermetastasen</b>						
Ja	95/130	0,9 [0,8; 1,4]	70/114	1,3 [0,8; 1,4]	1,21 [0,87; 1,67] 0,2584	0,0163
Nein	225/312	1,4 [1; 1,5]	234/309	1,0 [0,8; 1,4]	0,78 [0,65; 0,95] 0,0119	
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>						
<b>Chemotherapie</b>						
Taxane	104/204	3,6 [2,2; 5,6]	72/193	5,6 [3,5; n.b.]	1,2 [0,88; 1,64] 0,2486	0,020
Vinflunin	111/238	5,5 [3; 7,6]	111/230	2,8 [2,1; 3,7]	0,77 [0,59; 1,01] 0,0558	
<b>IC-Status</b>						
IC0/1	155/332	4,9 [3,5; 7,2]	145/318	3 [2,4; 4,4]	0,78 [0,62; 0,99] 0,0367	0,0051
IC2/3	60/110	2,8 [1,4; 5,6]	38/105	9,9 [3,2; n.b.]	1,64 [1,08; 2,48] 0,0191	



Sub- gruppe Kategorie	Atezolizumab N=467		Chemotherapie N=464		Behandlungseffekt (Atezolizumab (G)/ Chemotherapie (G))	
	Patienten mit Ereignis n/n	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/n	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	Interaktion p-Wert <sup>c</sup>
<b>Schmerz</b>						
<b>Vorangegangene Chemotherapie</b>						
<3 M	102/154	2,1 [1,5; 2,8]	92/156	1,4 [1,1; 2,1]	0,84 [0,62; 1,12] 0,2342	0,0362
≥3 M	191/288	1,6 [1,4; 2,1]	151/267	2,1 [1,8; 3,1]	1,22 [0,98; 1,52] 0,0802	
<b>Dyspnoe</b>						
<b>ECOG-PS (Baseline)</b>						
0	107/207	5,6 [3,5; 10,4]	99/192	2,8 [2,1; 4,5]	0,74 [0,56; 0,98] 0,0335	0,0193
1	115/234	2,2 [1,6; 3,5]	95/230	3,5 [2,3; 6]	1,29 [0,98; 1,7] 0,0723	
<b>IC-Status</b>						
IC0/1	159/331	3,9 [2,8; 6,4]	150/317	2,6 [2,2; 4,1]	0,85 [0,68; 1,07] 0,1768	0,0264
IC2/3	63/110	2,8 [2,2; 4,9]	44/105	4,4 [3; 9,2]	1,38 [0,93; 2,04] 0,1093	
<b>Anzahl Risikofaktoren</b>						
0	63/130	10,4 [4,2; 13,6]	64/120	2,8 [2,1; 7]	0,69 [0,48; 0,98] 0,0379	0,0363
1, 2, 3	159/311	2,5 [2,1; 3,5]	130/302	3,5 [2,3; 4,4]	1,13 [0,89; 1,44] 0,3026	
<b>Schlaflosigkeit</b>						
<b>IC-Status</b>						
IC0/1	157/331	3,5 [2,8; 6,2]	158/318	2,7 [1,8; 3,5]	0,74 [0,59; 0,93] 0,0086	0,0479
IC2/3	54/110	2,9 [2,2; 9,8]	43/105	4,4 [3,5; 9,2]	1,19 [0,79; 1,79] 0,4087	
<b>Appetitlosigkeit</b>						
<b>Geografische Region</b>						
Nord- amerika	22/30	0,8 [0,8; 2,1]	17/37	3,2 [2,1; n.b.]	3,92 [1,97; 7,82] 0	0,0019
Europa	190/332	2,2 [1,6; 3,9]	159/321	2,5 [2; 3,7]	1,1 [0,89; 1,37] 0,3836	
andere	40/79	2,8 [2,1; 18,5]	33/65	2,3 [1,4; 5,7]	0,79 [0,49; 1,28] 0,3376	

Sub- gruppe Kategorie	Atezolizumab N=467		Chemotherapie N=464		Behandlungseffekt (Atezolizumab (G)/ Chemotherapie (G))	
	Patienten mit Ereignis n/n	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/n	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	Interaktion p-Wert <sup>c</sup>
<b>IC-Status</b>						
IC0/1	22/30	0,8 [0,8; 2,1]	17/37	3,2 [2,1; n.b.]	3,92 [1,97; 7,82] 0	0,0379
IC2/3	190/332	2,2 [1,6; 3,9]	159/321	2,5 [2,0; 3,7]	1,1 [0,89; 1,37] 0,3836	
<i>Obstipation (Verstopfung)</i>						
<b>ECOG-PS (Baseline)</b>						
0	100/207	5,6 [3,6; 8,7]	100/192	2,9 [1,5; 4,2]	0,64 [0,48; 0,85] 0,0019	0,0237
1	96/233	4,1 [2,8; 6,2]	86/229	4,4 [2,8; n.b.]	1,05 [0,78; 1,41] 0,7592	
<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell <sup>b</sup> Log-Rank Test <sup>c</sup> Likelihood ratio ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, IC: Tumor-infiltrierende Immunzelle, KI: Konfidenzintervall, M: Monate, n,b.: nicht bestimmbar						

### *Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – EORTC QLQ-C30/ TTE-Analysen (MID ≥10 Punkte)*

Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen für Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30/TTE-Analysen (MID ≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) versus Chemotherapie (G))

Sub- gruppe Kategorie	Atezolizumab N=467		Chemotherapie N=464		Behandlungseffekt (Atezo/Chemotherapie)	
	Patienten mit Ereignis n/n	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/n	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	Interaktion p-Wert <sup>c</sup>
<i>Körperliche Funktion</i>						
<b>Viszerale Metastasen</b>						
Ja	221/340	1,7 [1,5; 2,1]	178/326	2,1 [1,6; 2,4]	1,11 [0,91; 1,36] 0,3138	0,0139
Nein	52/102	3,7 [2,5; 7]	61/97	2,1 [1,5; 2,9]	0,62 [0,42; 0,90] 0,0122	

Sub- gruppe Kategorie	Atezolizumab N=467		Chemotherapie N=464		Behandlungseffekt (Atezo/Chemotherapie)	
	Patienten mit Ereignis n/n	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/n	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	Interaktion p-Wert <sup>c</sup>
<b>Rollenfunktion</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Weiblich	75/106	1,1 [0,9; 1,5]	57/88	1,5 [1,4; 2,2]	1,26 [0,88; 1,8] 0,204	0,0475
Männlich	209/336	2 [1,5; 2,3]	211/334	1,4 [1,4; 1,7]	0,82 [0,67; 1,0] 0,0463	
<b>Lebermetastasen</b>						
Ja	84/130	1,4 [0,9; 1,5]	64/114	1,4 [1,3; 2,1]	1,26 [0,9; 1,77] 0,178	0,0282
Nein	200/312	2,1 [1,5; 2,7]	204/308	1,4 [1,4; 1,7]	0,8 [0,65; 0,97] 0,0262	
<b>Soziale Funktion</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Weiblich	77/106	1,4 [0,9; 2]	51/89	2 [1,4; 3,5]	1,53 [1,06; 2,2] 0,0232	0,0044
Männlich	193/336	2,1 [1,6; 2,9]	201/333	1,5 [1,4; 2,1]	0,81 [0,66; 0,99] 0,0389	
<b>ECOG-PS (Baseline)</b>						
0	126/207	2,8 [2; 4,2]	126/192	1,4 [1,4; 1,9]	0,71 [0,55; 0,91] 0,0075	0,0036
1	144/235	1,4 [1,4; 1,7]	126/230	1,9 [1,4; 2,3]	1,22 [0,95; 1,56] 0,1181	
<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell <sup>b</sup> Log-Rank Test <sup>c</sup> Likelihood ratio ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall						

**Verträglichkeit**Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad  $\geq 3$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) versus Chemotherapie (G))

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab N=459	Chemotherapie N=443	Behandlungseffekt (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G))	
	Patienten mit Ereignis n/n	Patienten mit Ereignis n/n	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	Interaktionstest p-Wert <sup>c</sup>
<b>Chemotherapie</b>				
Taxane	109/212	103/201	0,78 [0,59; 1,03] 0,0749	0,0489
Vinflunin	141/247	164/242	0,57 [0,45; 0,72] <0,0001	
<b>Geografische Region</b>				
Nordamerika	17/31	20/37	0,88 [0,45; 1,72] 0,714	0,0058
Europa	197/349	202/341	0,71 [0,58; 0,87] 0,0007	
Andere	36/79	45/65	0,36 [0,23; 0,56] <0,0001	
<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell <sup>b</sup> Log-Rank Test <sup>c</sup> Likelihood ratio HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall				

Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (G) versus Chemotherapie (G))

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab N=459	Chemotherapie N=443	Behandlungseffekt (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G))	
	Patienten mit Ereignis n/n	Patienten mit Ereignis n/n	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	Interaktionstest p-Wert <sup>c</sup>
<b>Chemotherapie</b>				
Taxane	21/212	24/201	0,67 [0,37; 1,22] 0,1956	0,0192
Vinflunin	26/247	69/242	0,30 [0,19; 0,47] <0,0001	
<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell <sup>b</sup> Log-Rank Test <sup>c</sup> Likelihood ratio HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall				

Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, Atezolizumab (G) versus Chemotherapie (G))

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab N=459	Chemotherapie N=443	Behandlungseffekt (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G))	
	Patienten mit Ereignis n/n	Patienten mit Ereignis n/n	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	Interaktionstest p-Wert <sup>c</sup>
<b>Chemotherapie</b>				
Taxane	86/212	61/201	1,25 [0,9; 1,75] 0,1843	0,0002
Vinflunin	102/247	130/242	0,58 [0,45; 0,76] <0,0001	
<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell <sup>b</sup> Log-Rank Test <sup>c</sup> Likelihood ratio HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall				

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Behandlungsabbruch aufgrund UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, Atezolizumab (G) versus Chemotherapie (G))

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab N=459	Chemotherapie N=443	Behandlungseffekt (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G))	
	Patienten mit Ereignis n/n	Patienten mit Ereignis n/n	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	Interaktionstest p-Wert <sup>c</sup>
<b>Chemotherapie</b>				
Taxane	12/212	40/201	0,2 [0,11; 0,40] <0,0001	0,0433
Vinflunin	22/247	38/242	0,45 [0,26; 0,76] 0,0031	
<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell <sup>b</sup> Log-Rank Test <sup>c</sup> Likelihood ratio HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall				

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE mit Unterschied  $\geq 5\%$  zwischen den Behandlungsarmen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, Atezolizumab (G) versus Chemotherapie (G))

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab N=459	Chemotherapie N=443	Behandlungseffekt (Atezolizumab vs. Chemotherapie)	
	Patienten mit Ereignis n/n	Patienten mit Ereignis n/n	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	Interaktionstest p-Wert <sup>c</sup>
<i>Anämie</i>				
<b>Chemotherapie</b>				
Taxane	44/212	43/201	0,76 [0,49; 1,17] 0,2083	0,0348
Vinflunin	49/247	83/242	0,46 [0,32; 0,66] <0,0001	
<i>Neutropenie</i>				
<b>Geschlecht</b>				
weiblich	3/108	12/97	0,17 [0,05; 0,63] 0,0078	0,0192
männlich	1/351	53/346	0,01 [0,0; 0,11] <0,0001	
<i>Erbrechen</i>				
<b>Chemotherapie</b>				
Taxane	25/212	23/201	0,86 [0,48; 1,53] 0,6055	0,0294
Vinflunin	30/247	58/242	0,43 [0,27; 0,66] 0,0002	
<i>Obstipation (Verstopfung)</i>				
<b>Chemotherapie</b>				
Taxane	60/212	39/201	1,19 [0,79; 1,8] 0,3972	<0,0001
Vinflunin	63/247	136/242	0,28 [0,21; 0,38] <0,0001	
<i>Übelkeit</i>				
<b>Chemotherapie</b>				
Taxane	44/212	42/201	0,89 [0,58; 1,36] 0,5846	0,0106
Vinflunin	56/247	98/242	0,43 [0,31; 0,60] <0,0001	
<b>Geografische Region</b>				
Nordamerika	8/31	19/37	0,4 [0,17; 0,92] 0,032	0,0234
Europa	81/349	96/341	0,7 [0,52; 0,95]	

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab N=459	Chemotherapie N=443	Behandlungseffekt (Atezolizumab vs. Chemotherapie)	
	Patienten mit Ereignis n/n	Patienten mit Ereignis n/n	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	Interaktionstest p-Wert <sup>c</sup>
			0,0204	
Andere	11/79	25/65	0,27 [0,13; 0,55] 0,0004	
<b>Schleimhautentzündung</b>				
<b>Chemotherapie</b>				
Taxane	12/212	12/201	0,68 [0,29; 1,59] 0,3794	0,0456
Vinflunin	12/247	35/242	0,28 [0,15; 0,55] 0,0002	
<b>Myalgie</b>				
<b>Chemotherapie</b>				
Taxane	9/212	35/201	0,19 [0,09; 0,41] <0,0001	0,0093
Vinflunin	16/247	21/242	0,62 [0,32; 1,2] 0,1592	
<b>Husten</b>				
<b>Chemotherapie</b>				
Taxane	30/212	8/201	2,51 [1,12; 5,63] 0,0258	0,0216
Vinflunin	25/247	22/242	0,88 [0,49; 1,58] 0,6749	
<b>Alter</b>				
<75 Jahre	46/370	19/359	1,76 [1,02; 3,04] 0,0439	0,0251
≥75 Jahre	9/89	11/84	0,58 [0,24; 1,43] 0,2372	
<b>Ausschlag</b>				
<b>Chemotherapie</b>				
Taxane	19/212	18/201	0,84 [0,44; 1,62] 0,6094	0,0050
Vinflunin	33/247	10/242	2,75 [1,35; 5,61] 0,0053	
<b>Alter</b>				
<75 Jahre	35/370	25/359	1,07 [0,63; 1,8] 0,8073	0,0172
≥75 Jahre	17/89	3/84	4,8 [1,4; 16,46] 0,0127	

Subgruppe Kategorie	Atezolizumab	Chemotherapie	Behandlungseffekt (Atezolizumab vs. Chemotherapie)	
	N=459	N=443	HR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert <sup>b</sup>	Interaktionstest p-Wert <sup>c</sup>
	Patienten mit Ereignis n/n	Patienten mit Ereignis n/n		

<sup>a</sup> unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell  
<sup>b</sup> Log-Rank Test  
<sup>c</sup> Likelihood ratio  
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

In der randomisierten kontrollierten Studie IMvigor211 wurden Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie erhoben. Entsprechend den Bestimmungen des G-BA zur zVT werden im vorliegenden Dossier zwei Therapievergleiche dargestellt:

- Hauptanalyse: Vergleich der Intervention mit Atezolizumab oder mit Vinflunin bei Patienten, die vor der Randomisierung auf Behandlung mit Vinflunin stratifiziert wurden (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V))
- Sensitivitätsanalyse: Vergleich der Intervention mit Atezolizumab oder mit Chemotherapie (Vinflunin, Paclitaxel, oder Docetaxel) in der gesamten Studienpopulation (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G))

In den Ereigniszeitanalysen der Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität wurde gemäß SAP ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsfaktoren Chemotherapie, PD-L1-IHC-Status, Lebermetastasen, und Anzahl der Risikofaktoren eingesetzt (für den Vergleich Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) entfällt der Stratifizierungsfaktor Chemotherapie). Für die Analysen der Endpunktkategorie Verträglichkeit wurde ein unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell eingesetzt.

Alle Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 13.03.2017.



## Mortalität

### *Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)*

In der Überlebenszeitanalyse der Vinflunin-Strata zeigte sich für den Vergleich von Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) ein numerischer Trend zur Überlegenheit (HR: 0,97 [0,78; 1,19], p=0,7519) zugunsten von Atezolizumab.

Das mediane Überleben betrug in der Atezolizumab-Gruppe 9,2 Monate, und in der Vinflunin-Gruppe 8,3 Monate. Mit 0,9 Monaten entspricht dies einer 10,8%-igen Verlängerung des medianen Überlebens.

### *Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)*

In der gesamten Studienpopulation demonstrierte der Vergleich der Therapieeffekte von Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) (Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) für den Endpunkt Gesamtüberleben einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Atezolizumab (HR: 0,85 [0,73; 0,99], p=0,0378).

Das mediane Überleben betrug in der Atezolizumab-Gruppe 8,6 Monate und in der Chemotherapie-Gruppe 8,0 Monate. Mit 0,6 Monaten entspricht dies einer 7,5%-igen Verlängerung des medianen Überlebens.

In keiner der prädefinierten Subgruppenanalysen zeigten sich signifikante Interaktionen. Diese trifft auch auf das Merkmal Chemotherapie (Taxane vs. Vinflunin) zu.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

#### *Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)*

In der Ereigniszeitanalyse der Vinflunin-Strata zeigte sich für den Vergleich von Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V) kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (HR: 1,19 [0,98; 1,44], p=0,0782).

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in der Atezolizumab-Gruppe 2,1 Monate, und in der Vinflunin-Gruppe 4,1 Monate. Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellt, ist die Eignung des Endpunkts PFS für die Wirksamkeitsbeurteilung von Krebsimmuntherapien im Allgemeinen und Atezolizumab im Besonderen limitiert.

#### *Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)*

In der Ereigniszeitanalyse der gesamten Studienpopulation zeigte der Vergleich der Therapieeffekte von Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) (Vinflunin, Paclitaxel, oder Docetaxel) hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens keinen signifikanten Behandlungsunterschied (HR: 1,10 [0,95; 1,26], 0,1953).

Das mediane PFS betrug in der Atezolizumab-Gruppe 2,1 Monate und in der Chemotherapie-Gruppe 4,0 Monate.

**Bestätigtes objektives Ansprechen***Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)*

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einem bestätigten objektiven Ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen) konnte zwischen der Atezolizumab-Gruppe und der Vinflunin-Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (RR: 0,69 [0,45; 1,05], p=0,0862).

*Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)*

In der gesamten Studienpopulation war der Anteil der Patienten mit einem bestätigten objektiven Ansprechen im Vergleich des Atezolizumab-Arms mit dem Chemotherapie-Arm nicht statistisch signifikant (RR: 0,94 [0,68; 1,29], p=0,7063).

**Dauer des Ansprechens (bestätigt)***Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)*

Von den 31 Patienten in der Atezolizumab-Gruppe, die ein bestätigtes objektives Tumoransprechen zeigten, trat zum primären Datenschnitt bei 12 Patienten (38,7%) ein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) auf. In der Vinflunin-Gruppe trat bei den insgesamt 40 Patienten mit bestätigtem objektivem Tumoransprechen bei 30 Patienten (75,0%) ein Ereignis auf. Der Unterschied hinsichtlich der Dauer des Ansprechens zwischen den Behandlungen ist in der stratifizierten Analyse statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab (HR: 0,43 [0,21; 0,87], p=0,0161). Die unstratifizierte Analyse bestätigte dieses Ergebnis.

*Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)*

Von den 62 Patienten im Atezolizumab-Arm, die ein bestätigtes objektives Tumoransprechen zeigten, trat zum primären Datenschnitt bei 23 Patienten (37,1%) ein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) auf. Im Chemotherapie-Arm trat unter den insgesamt 62 Patienten mit bestätigtem objektivem Tumoransprechen bei 49 Patienten (79,0%) ein Ereignis auf. Der Unterschied hinsichtlich der Dauer des Ansprechens zwischen den Behandlungen ist in der stratifizierten Analyse statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab (HR: 0,35 [0,20; 0,61], p=0,0001). Dieses Ergebnis wird in der unstratifizierten Analyse bestätigt.

**Gesamtüberleben von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen***Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)*

Von den 31 Patienten in der Atezolizumab-Gruppe, die ein bestätigtes objektives Tumoransprechen zeigten, trat zum primären Datenschnitt bei 4 Patienten (12,9%) ein Ereignis (Tod des Patienten, unabhängig von der Ursache) auf. In der Vinflunin-Gruppe trat unter den insgesamt 40 Patienten mit bestätigtem objektivem Tumoransprechen bei 17 Patienten (42,5%) ein Ereignis auf. Der Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens von Patienten mit objektivem Ansprechen zwischen den Behandlungen ist in der stratifizierten Analyse statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab (HR: 0,25 [0,08; 0,79], p=0,0118). Dieses Ergebnis wird in der unstratifizierten Analyse bestätigt.

*Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)*

Von den 62 Patienten im Atezolizumab-Arm, die ein bestätigtes objektives Tumoransprechen zeigten, trat zum primären Datenschnitt bei 8 Patienten (12,9%) ein Ereignis (Tod des Patienten, unabhängig von der Ursache) auf. Im Chemotherapie-Arm trat bei den insgesamt 62 Patienten mit bestätigtem objektivem Tumoransprechen bei 28 Patienten (45,2%) ein Ereignis auf. Der Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens von Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen zwischen den Behandlungen ist in der stratifizierten Analyse statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab (HR: 0,22 [0,09; 0,51], p=0,0001). Dieses Ergebnis wird in der unstratifizierten Analyse bestätigt.

***Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Fragebogen)****Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)*

In die Analyse zur Verschlechterung von patientenberichteten Symptomen (EORTC QLQ-C30 Fragebogen, relevante Zunahme der Item-Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome für vier der acht Skalen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)):

- Fatigue (Erschöpfung) (HR: 0,80 [0,64; 0,99994], p=0,0496)
- Übelkeit und Erbrechen (HR: 0,74 [0,56; 0,97], p=0,0307)
- Schlaflosigkeit (HR: 0,74 [0,56; 0,96], p=0,0256)
- Obstipation (Verstopfung) (HR: 0,73 [0,55; 0,96], p=0,0226)

Dies entspricht einer Reduktion des Risikos für eine Symptomverschlechterung auf den vier Symptomskalen zwischen 20% und 27% zugunsten von Atezolizumab.

Die nicht signifikanten Ergebnisse der restlichen Symptomskalen sind nachfolgend zusammengefasst:

- Schmerz (HR: 0,98 [0,76; 1,25], p=0,8479)
- Dyspnoe (HR: 0,96 [0,73; 1,27], p=0,7743)
- Appetitlosigkeit (HR: 0,99 [0,76; 1,28], p=0,9241)
- Diarrhoe (HR: 0,87 [0,65; 1,18], p=0,3753)

*Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)*

In der gesamten Studienpopulation zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (EORTC QLQ-C30 Fragebogen, relevante Zunahme der Item-Scores um  $\geq 10$  Punkte) für eine der acht Skalen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR Atezolizumab (G) vs. Vinflunin (G)):

- Obstipation (Verstopfung) (HR: 0,81 [0,65; 0,99], p=0,0419)

Die nicht signifikanten Ergebnisse der restlichen Skalen sind nachfolgend zusammengefasst:

- Fatigue (Erschöpfung) (HR: 0,89 [0,75; 1,05], p=0,1600)
- Übelkeit und Erbrechen (HR: 0,91 [0,74; 1,11], p=0,3526)
- Schmerz (HR: 1,07 [0,90; 1,28], p=0,4345)
- Dyspnoe (HR: 0,98 [0,80; 1,20], p=0,8348)
- Schlaflosigkeit (HR: 0,82 [0,67; 1,01], p=0,0575)
- Appetitlosigkeit (HR: 1,1 [0,91; 1,33], p=0,3210)
- Diarrhoe (HR: 0,88 [0,70; 1,10], p=0,2580)

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Fragebogen)**

#### *Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)*

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (entsprechend einer Abnahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigt bei Betrachtung des HR für alle Funktionsskalen (Globaler Gesundheitsstatus/QoL, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) einen Trend zugunsten von Atezolizumab. Die Therapieunterschiede waren jedoch für keine der Funktionsskalen statistisch signifikant:

- Globaler Gesundheitsstatus/QoL (HR: 0,92 [0,71; 1,18], p=0,5033)
- Körperliche Funktion (HR: 0,95 [0,75; 1,22], p=0,6994)
- Rollenfunktion (HR: 0,85 [0,67; 1,08], p=0,1797)
- Emotionale Funktion (HR: 0,90 [0,68; 1,20], p=0,4835)
- Kognitive Funktion (HR: 0,88 [0,68; 1,15], p=0,3515)
- Soziale Funktion (HR: 0,81 [0,64; 1,04], p=0,1000)

#### *Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)*

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (entsprechend einer Abnahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigt bei Betrachtung des HR für alle Funktionsskalen (Globaler Gesundheitsstatus/QoL, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) einen Trend zugunsten von Atezolizumab. Die Therapieunterschiede waren jedoch für keine der Funktionsskalen statistisch signifikant:

- Globaler Gesundheitsstatus/QoL (HR: 0,99 [0,83; 1,20], p=0,9571)
- Körperliche Funktion (HR: 0,96 [0,80; 1,16], p=0,6830)
- Rollenfunktion (HR: 0,89 [0,75; 1,06], p=0,2092)
- Emotionale Funktion (HR: 0,94 [0,76; 1,16], p=0,5390)
- Kognitive Funktion (HR: 0,91 [0,75; 1,12], p=0,3794)

- Soziale Funktion (HR: 0,96 [0,80; 1,15], p=0,6484)

### Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wurde in der Studie IMvigor211 auf Basis der Safety-Population (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikationen erhalten hatten) zum Datenschnitt vom 13. März 2017 ausgewertet. Auch für diese Endpunktkategorie wurde aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern eine Ereigniszeitanalyse für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Atezolizumab eingesetzt.

#### *Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)*

In den Ereigniszeitanalysen zeigten sich im Vergleich von Atezolizumab mit Vinflunin überwiegend statistisch signifikante Therapieunterschiede zugunsten von Atezolizumab in den folgenden Kategorien:

- Gesamte UE: HR=0,54 [0,45; 0,65], p<0,0001
- UE vom CTCAE Grad  $\geq 3$ : HR=0,57 [0,45; 0,72], p<0,0001
- UE vom CTCAE Grad 3: HR=0,97 [0,73; 1,30], p=0,850
- UE vom CTCAE Grad 4: HR=0,30 [0,19; 0,47], p<0,0001
- UE vom CTCAE Grad 5: HR=0,89 [0,37; 2,14], p=0,790
- SUE: HR=0,58 [0,45; 0,76], p<0,0001

Behandlungsabbrüche aufgrund UE traten bei 22 (8,9%) der Patienten in der Atezolizumab-Gruppe und bei 38 (15,7%) der Patienten in der Vinflunin-Gruppe auf. In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR: 0,45 [0,26; 0,76], p=0,0031).

Auf der Ebene der MedDRA bevorzugten Begriffe (Preferred Terms, PT) zeigten sich im Vergleich von Atezolizumab mit Vinflunin in den Ereigniszeitanalysen für UE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  zwischen den Behandlungsarmen folgende statistisch signifikanten Unterschiede:

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Anämie: HR=0,46 [0,32; 0,66], p<0,0001
- Febrile Neutropenie: HR=0,04 [0,01; 0,31]; p=0,0019
- Neutropenie: HR=0,02 [0,00; 0,12], p<0,0001

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Abdominalschmerz: HR=0,39 [0,24; 0,64], p=0,0002
- Obstipation (Verstopfung): HR=0,28 [0,21; 0,38], p<0,0001
- Übelkeit: HR=0,43 [0,31; 0,60], p<0,0001

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Asthenie: HR=0,64 [0,46; 0,90], p=0,0105
- Schleimhautentzündung: HR=0,28 [0,15; 0,55], p=0,0002

Untersuchungen

- Kreatinin im Blut erhöht: HR=2,46 [1,04; 5,79], p=0,0401
- Neutrophilenzahl erniedrigt: HR nicht bestimmbar aufgrund von Nullzellen:  
Atezolizumab: 0 Ereignisse bei 247 Patienten, Vinflunin:  
18 Ereignisse bei 242 Patienten

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

- Alopezie (Haarausfall): HR nicht bestimmbar aufgrund von Nullzellen:  
Atezolizumab: 0 Ereignisse bei 247 Patienten, Vinflunin:  
36 Ereignisse bei 242 Patienten
- Ausschlag: HR=2,75 [1,35; 5,61], p=0,0053
- Pruritus: HR=3,15 [1,51; 6,60], p=0,0023

*Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)*

In den Ereigniszeitanalysen zeigten sich im Vergleich von Atezolizumab mit Chemotherapie zum Teil statistisch signifikante Therapieunterschiede zugunsten von Atezolizumab in den folgenden Kategorien:

- Gesamte UE: HR=0,56 [0,49; 0,65], p<0,0001
- UE vom CTCAE Grad  $\geq 3$ : HR=0,65 [0,55; 0,78], p<0,0001
- UE vom CTCAE Grad 3: HR=0,92 [0,74; 1,15], p=0,4699
- UE vom CTCAE Grad 4: HR=0,40 [0,28; 0,57], p<0,0001
- UE vom CTCAE Grad 5: HR=0,77 [0,39; 1,51], p=0,4444
- SUE: HR=0,80 [0,65; 0,98], p=0,0276

Behandlungsabbrüche aufgrund UE traten bei 34 (7,4%) der Patienten im Atezolizumab-Arm und bei 78 (17,6%) der Patienten im Chemotherapie-Arm auf. In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR: 0,31 [0,21; 0,47], p<0,0001).

Auf der Ebene der MedDRA bevorzugten Begriffe (Preferred Terms, PT) zeigten sich im Vergleich von Atezolizumab mit Chemotherapie in den Ereigniszeitanalysen für UE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  zwischen den Behandlungsarmen folgende statistisch signifikante Ergebnisse:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Anämie: HR=0,57 [0,43; 0,74], p<0,0001

- Febrile Neutropenie: HR=0,03 [0,00; 0,23], p=0,0006
- Neutropenie: HR=0,05 [0,02; 0,13], p<0,0001

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Erbrechen: HR=0,56 [0,39; 0,79], p=0,0009
- Obstipation (Verstopfung): HR=0,48 [0,38; 0,61], p<0,0001
- Stomatitis: HR=0,28 [0,15; 0,54], p=0,0002
- Übelkeit: HR=0,57 [0,44; 0,74], p<0,0001

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Schleimhautentzündung: HR=0,39 [0,24; 0,65], p=0,0003

#### Untersuchungen

- Neutrophilenzahl erniedrigt: HR=nicht bestimmbar aufgrund von Nullzellen, Vorteil für Atezolizumab

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

- Myalgie: HR=0,35 [0,22; 0,57], p<0,0001

#### Erkrankungen des Nervensystems

- periphere Neuropathie: HR=0,10 [0,05; 0,23], p<0,0001
- periphere sensorische Neuropathie: HR=0,10 [0,04; 0,25], p<0,0001

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

- Alopezie (Haarausfall): HR=nicht bestimmbar aufgrund von Nullzellen, Vorteil für Atezolizumab
- Pruritus: HR=2,62 [1,56; 4,40], p=0,0003

### **Subgruppenanalysen**

Aus den für die gegenständliche Nutzenbewertung durchgeführten Subgruppenanalysen lässt sich kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen aus dem beanspruchten Anwendungsgebiet unterschiedlich von einer Therapie mit Atezolizumab im Vergleich zur zVT profitieren würden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nicht für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab für Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach Versagen einer Chemotherapie herangezogen.

## 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 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

##### 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 4-73: 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>				

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 4-74: 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 4-75: 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 4-76: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 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 4-77: 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 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht zutreffend.



## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Im Rahmen einer Nutzenbewertung besteht in der Regel die Anforderung für Aussagen mit der Qualität Beleg, dass zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechenden statistisch signifikanten Effekten vorliegen. Diese Situation ist nicht gegeben, die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Phase-III-Studie IMvigor211. Diese erreicht auch nicht die gemäß dem IQWiG Methodenpapier Version 5.0 vom 10.7.2017 gestellte Anforderung von mindestens 1.000 Patienten [58].

Im Folgenden werden die Anforderungen aus der „CPMP: Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study“ überprüft [69]. Diese CPMP – Richtlinie wird wegen ihrer komplexeren Anforderungen weiterhin als relevant angesehen, und auf ihre Kriterien soll deshalb im Folgenden eingegangen werden.

**Interne Validität** („*Es sollte keine Anzeichen für mögliche Verzerrung geben*“)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei der Studie IMvigor211 um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte klinische Studie handelt. Die Studie wurde offen (d. h. nicht verblindet) konzipiert, da die Gabe von Docetaxel, Paclitaxel oder Vinflunin mit toxischen Nebenwirkungen einhergeht (z. B. Alopezie (Haarausfall), Neutropenie bzw. febrile Neutropenie) und vor Verabreichung von Docetaxel, Paclitaxel oder Vinflunin verschiedene Prämedikationen (Steroide, Antiemetika und eventuell Wachstumsfaktor-unterstützende Substanzen) erforderlich sind.

Darüber hinaus beinhaltet die Studie IMvigor211 in den Dimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit Endpunkte, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen (endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial sind niedrig).

**Externe Validität** („*Die Studienpopulation soll für eine Übertragung auf die zu behandelnde Population geeignet sein*“)

Für die Bestimmung der externen Validität existiert kein ähnlich gut ausgearbeitetes Instrumentarium wie für die Bestimmung der internen Validität [70]. Es ist zu prüfen, ob die Studienpopulation in Bezug auf wesentliche Subgruppen übertragbar ist auf die zu behandelnde Population.

Die Studienpopulation der Studie IMvigor211 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 Charakteristika dargelegt.

Fazit: Die Prüfung von Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation gibt im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass, an der externen Validität der Studie zu zweifeln.

### **Statistische Signifikanz**

Das zweiseitige Signifikanzniveau von 5% wird für das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation zum primären Datenschnitt vom 13. März 2017 der Studie IMvigor211 unterschritten ( $p=0,0378$ ). Für die Vinflunin-stratifizierte Subpopulation wird das Signifikanzniveau 5% nicht erreicht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

### **Klinische Relevanz**

Die Dauer des Ansprechens auf Atezolizumab war gegenüber Vinflunin signifikant verlängert. Die klinische Relevanz dieses Parameters – prolongierte Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome, Hinauszögern von Folgetherapien mit zusätzlichen Nebenwirkungen – wird in der IMvigor211-Studie durch das erheblich verlängerte Gesamtüberleben der Responder unter der Krebsimmuntherapie gegenüber der Chemotherapie mit Vinflunin unterstrichen. Weitere signifikante Vorteile fanden sich in Endpunkten aus den Domänen Morbidität und Verträglichkeit. Alle für die Begründung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte haben keine Einschränkung bezüglich Erhebungsmethodik und Patientenrelevanz.

### **Datenqualität**

Zur Sicherstellung der Datenqualität verweist Roche auf interne Standard Operating Procedures (SOP) sowie auf die strikte Befolgung der ICH GCP Guidelines for Good Clinical Practice.

Die erfolgten Zulassungen seitens FDA und EMA sind eine Bestätigung der hohen Standards, die Roche bei der Datenqualität seiner Studien anwendet.

### **Interne Konsistenz**

*(„A. Ähnliche Effekte zeigen sich in verschiedenen vordefinierten Subgruppen, B. Alle relevanten Endpunkte haben ähnliche Ergebnisse“)*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (finale Analyse) sind die Subgruppenergebnisse homogen, d. h. es gibt keine Belege für eine Effektmodifikation. Die Subgruppenergebnisse wurden in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 diskutiert, keine Subgruppe erwies sich als relevanter Effektmodifikator. Subgruppenanalysen liegen für alle relevanten Endpunkte vor, d. h. diese Auswertungen sind nicht auf einzelne ausgewählte Endpunkte beschränkt.

**Effekte der Studienzentren** *(„Keines der Studienzentren soll die Gesamtergebnisse dominieren, weder hinsichtlich der Anzahl der Patienten noch hinsichtlich der Effektgröße“)*

Nehmen an einer Studie viele kleine Zentren teil, so sollten deren Daten für die Analyse gepoolt werden, um die Varianz nicht übermäßig zu vergrößern (siehe hierzu auch

Tabelle 4-5). In der Studie IMvigor211 wurden deshalb alle Zentren zu vordefinierten übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt: Nordamerika, Europa sowie alle anderen Regionen.

Bei den Interaktionstests ergab sich kein qualitativer oder quantitativ erheblicher Einfluss auf die Effekte (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

### **Hypothesen-Plausibilität** („Die getestete Hypothese ist plausibel“)

Die Studie IMvigor211 ist eine aktiv kontrollierte Studie mit einer Überlegenheitshypothese zum derzeitigen Behandlungsstandard. Die Umsetzung in einer Überlegenheitsstudie ist gegenüber der Standardbehandlung maximal fordernd. Damit ist auch die statistische Umsetzung der medizinischen Hypothese korrekt und plausibel.

### **Fazit**

Die vorliegende Studie IMvigor211 erfüllt die in der CPMP-Guidance: „Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study“ genannten Kriterien für Einreichungen mit einer pivotalen Studie teilweise.

Es liegt eine Situation vor, die hinreichend ist für die Kategorie „Hinweis“ bei der Ergebnissicherheit.

### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

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

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

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

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

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

### **Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse und Herleitung des Zusatznutzens**

Der therapeutische Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet ist, wie bereits im Modul 3C beschrieben, hoch. Der therapeutische Standard – die Chemotherapie mit Vinflunin bzw. Taxanen – sorgt für einen moderaten Zugewinn an Gesamtüberlebenszeit gegenüber Best Supportive Care, jedoch bei gleichzeitig beträchtlicher Toxizität. Daher ist die Einführung effektiver und gleichzeitig verträglicher, innovativer Behandlungsoptionen für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die nach platinhaltiger Erstlinienbehandlung ein Fortschreiten der Krankheit zeigen, dringend geboten. Nach den Ergebnissen der Phase II-Studie IMvigor210 [6] und den im Folgendem beschriebenen Daten der Studie IMvigor211 stellt die Therapie mit Atezolizumab eine solche Innovation dar.

Die Behandlung mit Atezolizumab wurde im zu bewertenden Anwendungsgebiet bislang im Rahmen der Kohorte 2 der einarmigen Phase-II-Studie IMvigor210 sowie in der Phase-III-Studie IMvigor211 untersucht.

Methodisch erfolgte die Bewertung von Atezolizumab (V) gegenüber der zVT, der Chemotherapie mit Vinflunin, auf der Basis des randomisierten direkten Vergleichs mit der stratifizierten Vinflunin-Population (V) der Studie IMvigor211. Der Vergleich mit dem Gesamt-Chemotherapiearm (G – Behandlung mit Vinflunin oder Taxanen) wurde zusätzlich zur Bestätigung des Bewertungsergebnisses herangezogen.

Zur Bewertung wurden alle in der Studie IMvigor211 berichteten Endpunkte aus den patientenrelevanten Domänen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in der Zweitlinientherapie des UC beruht auf einer randomisierten kontrollierten Studie anhand patientenrelevanter Endpunkte im direkten Vergleich zur vom G-BA akzeptierten zVT Vinflunin mit einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als überwiegend niedrig eingeschätzt, auf Endpunktebene war die Einschätzung unterschiedlich („niedrig“ für OS, UE Grad  $\geq 3$ , Grad 4, Grad 5 und SUE, „hoch“ für PFS, Tumoransprechen, Symptomatik, Lebensqualität, Gesamtrate UE, Abbruch wegen UE und UE mit  $\geq 5\%$  Unterschied zwischen den Behandlungsarmen). Basierend auf den in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aspekten ergibt sich für die Aussagesicherheit der Ergebnisse die Kategorie „Hinweis“.

Die Vorgehensweise der gemäß § 4 Absatz 13 AMG und 4. Kapitel § 26 Absatz 1 sowie 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo erfolgten Einstufung von Morbiditäts- und

Verträglichkeitsendpunkten für die Ableitung des Zusatznutzens als „schwerwiegend“ sowie die Auflistung der als schwerwiegend eingestuften Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.1.

Die Studienpopulation von IMvigor211 ist sehr gut vergleichbar mit dem Patientenkollektiv im deutschen Versorgungskontext, und die Studienergebnisse sind aufgrund der definierten Behandlungsstandards in der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (s. a. 4.3.1.2.1).

In Tabelle 4-81 wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zVT Vinflunin für die genannten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 4-81. Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit bewertungsrelevanten Unterschieden zwischen den Armen) aus IMvigor211 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Atezolizumab (V) <sup>a</sup> vs. Vinflunin (V) <sup>a</sup> Hazard Ratio (HR) [95%-KI], p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<b>Endpunktkategorie Mortalität<sup>b</sup></b>		
Gesamtüberleben	0,97 [0,78; 1,19] p=0,75	Nicht quantifizierbar <sup>c</sup>
<b>Endpunktkategorie Morbidität-Tumoransprechen<sup>b</sup></b>		
Objektive Ansprechrated	0,69 [0,45; 1,05] p=0,0862	Kein Zusatznutzen
Dauer des Ansprechens	0,43 [0,21; 0,87] p=0,0161	Beträchtlich
Gesamtüberleben von Patienten mit objektivem Ansprechen	0,25 [0,08; 0,79] p=0,0118	Erheblich
<b>Endpunktkategorie Morbidität-Symptomatik<sup>b</sup></b> Instrument: EORTC QLQ-C30, Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (MID)		
Obstipation (Verstopfung)	0,73 [0,55; 0,96] p=0,0226	Gering
Fatigue (Erschöpfung)	0,80 [0,64; 0,99994] p=0,0496	Kein Zusatznutzen
Übelkeit, Erbrechen	0,74 [0,56; 0,97] p=0,0307	Gering
Schlaflosigkeit	0,74 [0,56; 0,96] p=0,0256	Kein Zusatznutzen
<b>Endpunktkategorie Verträglichkeit – signifikante Unterschiede<sup>e</sup></b>		
Patienten mit UE	0,54 [0,45; 0,65] p<0,0001	Beträchtlich
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad $\geq 3$	0,57 [0,45; 0,72] p<0,0001	Erheblich
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 4	0,30 [0,19; 0,47] p<0,0001	Erheblich

Endpunkt	Atezolizumab (V) <sup>a</sup> vs. Vinflunin (V) <sup>a</sup> Hazard Ratio (HR) [95%-KI], p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Patienten mit SUE	0,58 [0,45; 0,76] p<0,0001	Erheblich
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	0,45 [0,26; 0,76] p=0,0031	Erheblich
<u>UE mit einer Inzidenz von &gt;5% in einem Studienarm und einem Unterschied &gt;5% zwischen den Behandlungsgruppen</u>		
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		
Anämie	0,46 [0,32; 0,66] p<0,0001	Beträchtlich
Febrile Neutropenie	0,04 [0,01; 0,31] p=0,0020	Erheblich
Neutropenie	0,02 [0; 0,12] p<0,0001	Erheblich
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
Abdominalschmerz	0,39 [0,24; 0,64] p=0,0002	Beträchtlich
Obstipation (Verstopfung)	0,28 [0,21; 0,38] p<0,0001	Erheblich
Übelkeit	0,43 [0,31; 0,60] p<0,0001	Beträchtlich
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
Asthenie	0,64 [0,46; 0,90] p=0,0105	Gering
Schleimhautentzündung	0,28 [0,15; 0,55] p=0,0002	Erheblich
<i>Untersuchungen</i>		
Kreatinin im Blut erhöht	2,46 [1,04; 5,79] p=0,0401	Geringerer Nutzen
Neutrophilenzahl erniedrigt	Nicht bestimmbar <sup>f</sup>	Erheblich
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		
Ausschlag	2,75 [1,35; 5,61] p=0,0053	Geringerer Nutzen
Pruritus	3,15 [1,51; 6,60] p=0,0023	Geringerer Nutzen
Alopezie (Haarausfall)	Nicht bestimmbar <sup>f</sup>	Beträchtlich
<sup>a</sup> V: Vinflunin-stratifizierte Population <sup>b</sup> Stratifizierte Analyse: Stratifikationsfaktoren: IC PD-L1-Status nach HistoGeneX/Lebermetastasen/Anzahl der Risikofaktoren <sup>c</sup> Statistisch signifikanter Effekt Atezolizumabs gegenüber der Chemotherapie in der Gesamtpopulation: Atezolizumab Median [95%-KI] 8,6 Monate [7,8;9,6]; Chemotherapie-Arm Median [95%-KI] 8,0 Monate [7,2;8,6]; HR <sup>1</sup> :0,85 [95%-KI: 0,73; 0,99]; p=0,0378 <sup>d</sup> Relatives Risiko		

Endpunkt	Atezolizumab (V) <sup>a</sup> vs. Vinflunin (V) <sup>a</sup> Hazard Ratio (HR) [95%-KI], p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<p><sup>e</sup> Unstratifizierte Analyse</p> <p><sup>f</sup> Effektschätzer und Konfidenzintervall können nicht berechnet werden, da im Prüfarm unter Behandlung mit Atezolizumab keine Events aufgetreten sind.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenz Intervall; MID: Minimal Important Difference; n. b.: nicht bestimmbar</p>		

### **Gesamtüberleben (Mortalität)**

Mortalität wird in klinischen Studien direkt durch den Endpunkt **Gesamtüberleben** gemessen. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens ist in der palliativen Situation bei onkologischen Patienten neben der Reduktion tumorbedingter Symptome und gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität sowie der Verlängerung der Zeit bis zum Progress ein wichtiges Therapieziel [17, 71].

Bei den nach Vinflunin-stratifizierten (V) Patienten lag die mediane Überlebenszeit unter Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab (V) zum Zeitpunkt der Primäranalyse bei 9,2 Monaten (95%-KI: [7,9; 10,4]). Im Vergleich dazu lag das mediane Gesamtüberleben unter Behandlung mit Vinflunin (V) bei 8,3 Monaten (95%-KI: [6,9; 9,6]). Daraus ergab sich ein numerischer, nicht signifikanter Vorteil für Atezolizumab (V) (HR 0,97; 95%-KI: [0,78; 1,19]).

Die mediane Gesamtüberlebenszeit in der Gesamtpopulation war unter der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab (G) (8,6 Monate [95%-KI: 7,8; 9,6]) signifikant länger als unter der Chemotherapie (G) mit Vinflunin oder Taxanen (8,0 Monate [95%-KI: 7,2; 8,6]; HR 0,85 [95%-KI: 0,73; 0,99]; p=0,0378).

Die Überlebenszeiten unter Atezolizumab bestätigten die schon in der Phase-II-Studie IMvigor210 gezeigten Ergebnisse, wo das OS in der Gesamtpopulation 7,9 Monate betrug [6]. In der als Referenz dienenden Phase-III-Zulassungsstudie für Vinflunin gegenüber BSC [7] fand sich ein Gesamtüberleben von 6,9 Monaten.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus IMvigor211, dass Atezolizumab für Patienten bezüglich des Gesamtüberlebens einen klinisch relevanten Mehrwert bietet, der sich nur gegenüber dem gesamten Chemotherapiearm signifikant nachweisen lässt. Im Vergleich zur Gesamtpopulation von IMvigor211 lässt sich dieser Mehrwert als **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** quantifizieren, gegenüber der zVT Vinflunin ist der Zusatznutzen im Gesamtüberleben wegen der beschriebenen Unsicherheiten als **nicht quantifizierbar** einzustufen. Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz in der stratifizierten Analyse gegenüber Vinflunin liegt die Wahrscheinlichkeit für die Aussagesicherheit bei einem „Anhaltspunkt“.

## **Morbidität**

### *Tumoransprechen*

Das Ansprechen des Tumors auf die Therapie und insbesondere die Dauer des Ansprechens sind in vielen Indikationen (so auch beim UC) mit einem direkten Nutzen für den Patienten verbunden. Dieser Nutzen drückt sich in der Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome oder in einem Hinauszögern von Folgetherapien mit zusätzlichen Nebenwirkungen aus. Des Weiteren wird die Stabilisierung des Tumors von den Patienten als positiv empfunden [17, 71].

Die Dauer des Ansprechens unter der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab war mit 15,9 [9,9; n.b.] Monaten annähernd doppelt so hoch wie unter der Chemotherapie mit Vinflunin (8,3 [6,2; 13,2] Monate). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab (HR 0,43 [0,21; 0,87];  $p < 0,0161$ ).

Die große klinische sowie Patientenrelevanz der verlängerten Dauer des Ansprechens bestätigt sich bei Untersuchung des Gesamtüberlebens unter den Patienten, die ein objektives Ansprechen auf die Behandlung gezeigt hatten: In der stratifizierten Analyse der 31 Responder unter Atezolizumab (V) gegenüber den 40 Respondern unter Vinflunin (V) fand sich ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (HR 0,25 [0,08; 0,79],  $p = 0,0118$ ), dass einer Reduktion des Sterberisikos um 75% entspricht und in der Subgruppe der Responder einen erheblichen Zusatznutzen im OS begründet. Die 2-Jahres-Überlebensrate von über 80% unter Atezolizumab ist für diese Patienten aus klinischer Sicht beeindruckend und dies umso mehr, als unter Vinflunin kein Patient dieses Ergebnis erreichte. Ähnliche Resultate ergaben sich in der Gesamtpopulation gegenüber der Chemotherapie (G).

In Bezug auf die **Dauer des Ansprechens** liegt damit insgesamt ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** und für das **Gesamtüberleben von Patienten mit objektivem Ansprechen** ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** vor.

### *Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30*

Unter einer Krebstherapie kann es zur Verschlechterung von Symptomen kommen. Das ist insbesondere in einem palliativen Setting wie dem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC der Fall. Metastasen des UC treten vor allem in der Leber, der Lunge und den Knochen auf [26]. Solche Metastasen können ein breites Spektrum an Symptomen verursachen. Symptome wie Schmerzen, Fatigue (Erschöpfung) und Appetitlosigkeit können ein Resultat des Auftretens von Metastasen sein, 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.

Die Rücklaufquote der Fragebögen zum EORTC QLQ-C30 war in beiden Studienarmen bis einschließlich zum Zyklus 29 sehr hoch (deutlich über 70%), sodass valide Aussagen zum subjektiven Befinden der Patienten in Bezug auf Beschwerden möglich sind. Dabei ergab die



Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) bei Betrachtung von vier Kategorien der Morbidität (Fatigue (Erschöpfung), Obstipation (Verstopfung), Schlaflosigkeit sowie Übelkeit/Erbrechen) einen signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab, der aufgrund des HR für schwerwiegende Symptome jeweils dem Ausmaß „gering“ entspricht. Das Kriterium „schwerwiegend“ war für die Obstipation (Verstopfung) und Übelkeit erfüllt; hier fanden sich korrespondierende signifikante Unterschiede in den entsprechenden Verträglichkeitsendpunkten, und zusätzlich waren bei separater Betrachtung der schweren UE des Grades 3 Erbrechen und Obstipation (Verstopfung) unter Vinflunin (V) signifikant häufiger als unter Atezolizumab (V). In keiner Kategorie des EORTC QLQ-C30 fanden sich signifikante Unterschiede zugunsten von Vinflunin. In Bezug auf die **Symptomatik** liegt damit aufgrund der Schwere der Symptome für Obstipation (Verstopfung) und Übelkeit ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** vor.

In der Gesamtschau der **Morbiditätseindpunkte** ergibt sich somit ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist „ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung“ [12] und sollte durch eine Behandlung nicht verschlechtert, sondern erhalten bzw. im optimalen Fall verbessert werden [29]. Zudem sollten die Instrumente in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst und operationalisiert werden [30, 31].

Numerisch war die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der Krebsimmuntherapie durchgehend besser als unter der Chemotherapie mit Vinflunin (HR in allen Kategorien  $< 1$ ). Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 (entsprechend einer Abnahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigte keine signifikanten Gruppenunterschiede zugunsten einer der beiden Behandlungsmethoden. In Bezug auf die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ergibt sich **kein Zusatznutzen**.

### ***Verträglichkeit***

Die Ableitung des Zusatznutzens im Endpunkt Verträglichkeit basiert sowohl auf der statistischen Analyse der Studienergebnisse als auch der medizinischen Einordnung und der Patientenrelevanz dieser Ergebnisse insbesondere bei den Sicherheitsendpunkten „UE vom Grad  $\geq 3$ “ und „UE, die zum Behandlungsabbruch führten“. In der Beurteilung der Verträglichkeit besitzen die „UE vom Grad  $\geq 3$ “ (und dabei hervorzuheben die lebensbedrohlichen UE des Grades 4) einen sehr hohen Stellenwert. Gleiches gilt für den Endpunkt „UE, die zum Behandlungsabbruch führten“, da ein Behandlungsabbruch im vorliegenden Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC mit einer Umstellung auf ein neues Therapiekonzept einhergeht und es in vielen Fällen für diese Patienten keine lebensverlängernde Therapieoption mehr gibt.

Erhebliche, signifikante Vorteile der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab (V) gegenüber der zVT Vinflunin (V), dem gegenwärtigen therapeutischen Standard, ergaben sich sowohl bei den schweren UE Grad  $\geq 3$  als auch bei den lebensbedrohlichen UE Grad 4. Bei UE Grad 4 traten unter Vinflunin sogar annähernd drei Mal so viele Ereignisse auf wie unter der Therapie mit Atezolizumab. Ebenso zeigten sich signifikante Vorteile erheblichen Ausmaßes im Endpunkt „UE, die zum Behandlungsabbruch führten“. Diese Vorteile bei der Behandlung mit Atezolizumab sind klinisch relevant und entsprechen einem erheblichen Zusatznutzen für Patienten (s. Tabelle 4-81).

Ein erheblicher Zusatznutzen fand sich ferner bei Patienten mit SUE und weiteren patientenrelevanten UE, wie den febrilen Neutropenien (und Neutropenien), den Schleimhautentzündungen und der Obstipation (Verstopfung). Die aufgeführten spezifischen UE wurden als schwerwiegend eingestuft, da sich signifikante Unterschiede bei den UE Grad  $\geq 3$  sowie im Falle der febrilen Neutropenien, Neutropenien und Obstipation (Verstopfung) zusätzlich bei den SUE, zeigten. Ein beträchtlicher Zusatznutzen fand sich bei den Gesamt-UE, der Anämie, dem Abdominalschmerz, der Übelkeit und der Alopezie (Haarausfall). Ein geringer Zusatznutzen zeigte sich bei der Asthenie. Klassentypische Effekte der Chemotherapie auf Zellpopulationen mit hoher Teilungsrate wie Haarwurzeln, blutbildendes Knochenmark und Zellen des Gastrointestinaltrakts kommen demnach unter der Behandlung mit Atezolizumab äußerst selten vor.

Bei den UE „Kreatinin im Blut erhöht“, „Ausschlag“ und „Pruritus“ fand sich jeweils ein geringerer Nutzen für Atezolizumab gegenüber der Vinflunin-Chemotherapie. Es handelte sich dabei überwiegend um UE der Grade 1 und 2. Bei der Bewertung des Ausschlags und des Pruritus ist eine sehr ausgeprägte Koinzidenz zu berücksichtigen. Die nahezu identischen Inzidenzen für diese UE legen nahe, dass es sich hier in den meisten Fällen um das doppelte Berichten eines mit Juckreiz einhergehenden, leichten Hautausschlags handelt.

Immunvermittelte Nebenwirkungen wurden sehr selten beobachtet und wegen der geringen Fallzahlen nicht in den statistischen Vergleich eingeschlossen. Sie sind überwiegend leicht und gut kontrollierbar.

In der Gesamtschau bestätigten die Auswertungen zur Sensitivitätsanalyse von Atezolizumab (G) gegenüber Chemotherapie (G) die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Das gute Verträglichkeitsprofil entspricht den für eine Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab in dieser Indikation zu erwartenden Inzidenzen sowie den Ergebnissen von Studien zur Anwendung von Atezolizumab in anderen Indikationen [8, 72-75]. In der Studie IMvigor211 sind keine neuen, bislang nicht bekannten, Nebenwirkungen aufgetreten.

Insgesamt ergibt sich in der **Domäne Verträglichkeit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie mit Vinflunin.

### **Zusatznutzen der Zweitlinienbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie mit Atezolizumab**

Aus den genannten Vorteilen ergibt sich ein klinisch relevanter Nutzen für die gesamte Population von Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie.

Die Daten aus IMvigor211 zeigen positive Ergebnisse bzgl. des Gesamtüberlebens von Patienten unter Atezolizumabtherapie. Diese positive Bewertung des Gesamtüberlebens wird gestützt durch vergleichbare Daten aus der Phase-II-Studie IMvigor210.

In der Domäne Morbidität fand sich ein signifikanter Vorteil bezüglich der Dauer des Ansprechens, dessen große Patientenrelevanz durch eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Atezolizumab für Patienten mit objektivem Ansprechen begründet ist.

Bezüglich der Symptomatik fanden sich signifikante Vorteile unter der Therapie mit Atezolizumab bei Fatigue (Erschöpfung), Schlaflosigkeit, Obstipation (Verstopfung) sowie Übelkeit/Erbrechen. Es gab in keiner Beschwerdekategorie einen signifikanten Vorteil für die Therapie mit Vinflunin. Insgesamt betrachtet, rechtfertigt dies einen patientenrelevanten Zusatznutzen in der Domäne Morbidität.

Gleichzeitig ist die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab deutlich besser verträglich als die Chemotherapie mit Vinflunin, die den gegenwärtigen therapeutischen Standard darstellt. Erhebliche Unterschiede bestehen für UE des CTCAE Grad  $\geq 3$  und lebensbedrohliche UE des Grades 4, SUE, Abbruch wegen UE und zusätzlich für zahlreiche weitere, patientenrelevante UE. Die deutlich bessere Verträglichkeit manifestiert sich unter anderem in der signifikant niedrigeren Abbruchrate der Therapie wegen UE. Diese Effekte erlauben die Ableitung eines klinisch relevanten, deutlichen Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit.

Vergleiche in der Gesamtpopulation (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)) bestätigten insgesamt die für den Vergleich mit Vinflunin getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen in den Domänen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit. Subgruppenanalysen ergaben für keinen der Endpunkte mit einem signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Hinweise auf eine Effektmofifikation, sodass der Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation im gegenständlichen Anwendungsgebiet festzustellen ist.

In der Gesamtschau leitet sich der Zusatznutzen der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie mit Vinflunin aus folgenden Ergebnissen ab:

- **Gesamtüberleben** mit leichten Vorteilen, die einen Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** begründen
- Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** in der **Morbidität**

- **Kein Zusatznutzen** in der **Lebensqualität**
- Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** bezüglich der Verbesserung der Verträglichkeit.

**Insgesamt ergibt sich für die gesamte Zielpopulation unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Evidenz ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Atezolizumab gegenüber der zVT Vinflunin.**

#### **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 4-82: 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 lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie.	Beträchtlich

#### **4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

##### **4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

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

Nicht zutreffend.

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

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

*behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind.

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- 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	Datenquelle
IMvigor211 (NCT02302807)	Studienbericht (Stand: 13.03.2017): [3, 4]
	Protokoll und SAP: [1, 2]
	Studienregistereinträge: [59-61]

#### 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.*

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Protocol. 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. Version 7. [Aufgerufen am: 28.10.2016]. 2016
2. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Statistical Analysis Plan. A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study To Investigate The Efficacy And Safety Of Atezolizumab (Mpd13280a) (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Chemotherapy In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Bladder Cancer After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy. Version 1. [Aufgerufen am: 03.08.2016]. 2016
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd.; Results Report For Study IMvigor211 (GO29294). Report Number 1076559. Data Cutoff Date: 13 March 2017; [Last Updated: May, 2017].
4. Roche; Statistische Zusatzanalysen - IMvigor211; [Last Updated: 25.08.2017].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>, [Aufgerufen am: 05.08.2017]. 2017
6. Rosenberg, J. E., Hoffman-Censits, J., Powles, T., van der Heijden, M. S., Balar, A. V. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387(10031): 1909-20.
7. Bellmunt, J., Theodore, C., Demkov, T., Komyakov, B., Sengelov, L. et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27(27): 4454-61.
8. Genentech (a Member of the Roche Group). Development Safety Update Report. Berichtszeitraum: 11 Mai 2016 - 17 Mai 2017. [Aufgerufen am: 06.07.2017]. 2017
9. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-5.

10. European Medicines Agency. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. Draft. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/03/WC500203320.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203320.pdf), [Aufgerufen am: 04.08.2017]. 2016
11. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf>, [Aufgerufen am: 02.08.2017]. 2007
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. IQWiG-Berichte – Nr. 80. 21. November. 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 am: 04.01.2017]. 2011
13. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-247.
14. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline – EMA/768937/2012. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf), [Aufgerufen am: 20.07.2017]. 2012
15. Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A., Wanders, J., Kaplan, R. S. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3): 205-16.
16. Johnson, J. R., Williams, G., Pazdur, R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol* 2003; 21(7): 1404-11.
17. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom der DKG e.V. (IABC). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 1.1 – November 2016, AWMF-Registernummer: 032/038OL. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>, [Aufgerufen am: 04.08.2017]. 2016



18. Dabisch, I., Dethling, J., Dintsios, C. M., Drechsler, M., Kalanovic, D. et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Econ Rev* 2014; 4(1): 2.
19. Modi, S., Panageas, K. S., Duck, E. T., Bach, A., Weinstock, N. et al. Prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life, and expenditures among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(17): 3665-73.
20. Shin, D. B., Bang, S. M., Park, S. H., Kang, H. G., Jue, J. I. et al. Correlation of quality of life with tumor response in patients receiving palliative chemotherapy for advanced gastrointestinal tumors. *Med Oncol* 2008; 25(1): 81-7.
21. Victorson, D., Soni, M., Cella, D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer* 2006; 106(3): 494-504.
22. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-76.
23. Bjordal, K., de Graeff, A., Fayers, P. M., Hammerlid, E., van Pottelsberghe, C. et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. *Eur J Cancer* 2000; 36(14): 1796-807.
24. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Fayers, P., Aaronson, N., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D. et al. On behalf of EORTC Quality of life group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). URL: <http://www.eortc.be/qol/files/scmanualqlq-c30.pdf>, [Aufgerufen am: 20.07.2017]. 2001
25. 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.
26. vom Dorp, F., Eisenhardt, A., Goebell, P. J., Gschwend, J., Jäger, T. et al. Harnblasenkarzinom. In: Rübber, H., editor.: *Uroonkologie*. Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg. 2007: 301-372.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 151. 13. Februar URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13\\_A12-](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-)

15\_Crizotinib\_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf, [Aufgerufen am: 02.08.2017]. 2013

28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 206. 13. Februar 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 am: 02.08.2017]. 2014

29. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Band 2 – Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. URL: [http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf), [Aufgerufen am: 20.07.2017]. 2013

30. European Medicines Agency. Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health-Related Quality of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products – EMEA/CHMP/EWP/139391/2004. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003637.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf), [Aufgerufen am: 20.07.2017]. 2005

31. Food and Drug Administration. Guidance for Industry – Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf>, [Aufgerufen am: 20.07.2017]. 2009

32. Smith, A. B., Cocks, K., Parry, D., Taylor, M. Reporting of health-related quality of life (HRQOL) data in oncology trials: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (EORTC QLQ-C30) and the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). Qual Life Res 2014; 23(3): 971-6.

33. Teckle, P., Peacock, S., McTaggart-Cowan, H., van der Hoek, K., Chia, S. et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. Health Qual Life Outcomes 2011; 9: 106.

34. Bellmunt, J., de Wit, R., Vaughn, D. J., Fradet, Y., Lee, J. L. et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2017; 376(11): 1015-1026.

35. Niegisch, G., Retz, M., Siener, R., Albers, P. Quality of life in patients with cisplatin-resistant urothelial cancer: Typical ailments and effect of paclitaxel-based salvage therapy. *Urol Oncol* 2016; 34(6): 256 e15-21.
36. Onishi, T., Sasaki, T., Hoshina, A. Intermittent chemotherapy is a treatment choice for advanced urothelial cancer. *Oncology* 2012; 83(1): 50-6.
37. Braun, D. P., Gupta, D., Staren, E. D. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 353.
38. Maisey, N. R., Norman, A., Watson, M., Allen, M. J., Hill, M. E. et al. Baseline quality of life predicts survival in patients with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38(10): 1351-7.
39. 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.
40. Efficace, F., Therasse, P., Piccart, M. J., Coens, C., van Steen, K. et al. Health-related quality of life parameters as prognostic factors in a nonmetastatic breast cancer population: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3381-8.
41. Maintenance Support Services Organization MedDRA Introductory Guide Version 19.0. 2016.
42. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. URL: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf), [Aufgerufen am: 20.08.2017]. 2010
43. Bellmunt, J., Choueiri, T. K., Fougerey, R., Schutz, F. A., Salhi, Y. et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1850-5.
44. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland 2011/2012. URL: [http://www.gekid.de/Doc/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf](http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf), [Aufgerufen am: 31.8.2017]. 2015

45. Holmsten, K., Dohn, L., Jensen, N. V., Shah, C. H., Jäderling, F. et al. Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: A Nordic retrospective multicenter analysis. *Oncol Lett* 2016; 12(2): 1293-1300.
46. Locke, J. A., Pond, G. R., Sonpavde, G., Necchi, A., Giannatempo, P. et al. Cisplatin-Versus Non-Cisplatin-based First-Line Chemotherapy for Advanced Urothelial Carcinoma Previously Treated With Perioperative Cisplatin. *Clin Genitourin Cancer* 2016; 14(4): 331-40.
47. Pond, G. R., Agarwal, N., Bellmunt, J., Choueiri, T. K., Qu, A. et al. A nomogram including baseline prognostic factors to estimate the activity of second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *BJU Int* 2014; 113(5b): E137-43.
48. Sonpavde, G., Pond, G. R., Rosenberg, J. E., Bajorin, D. F., Choueiri, T. K. et al. Improved 5-Factor Prognostic Classification of Patients Receiving Salvage Systemic Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *J Urol* 2016; 195(2): 277-82.
49. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6): 649-55.
50. European Medicines Agency. ICH Topic E 9. Statistical Principles for Clinical Trials. CPMP/ICH/363/96. September 1998. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002928.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf), [Aufgerufen am: 15.07.2017]. 1998
51. Powles, T., Eder, J. P., Fine, G. D., Braiteh, F. S., Loriot, Y. et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014; 515(7528): 558-62.
52. Pond, G. R., Bellmunt, J., Fougeray, R., Choueiri, T. K., Qu, A. Q. et al. Impact of response to prior chemotherapy in patients with advanced urothelial carcinoma receiving second-line therapy: implications for trial design. *Clin Genitourin Cancer* 2013; 11(4): 495-500.
53. European Medicines Agency. ICH Topic E 5 (R1). Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. Note for Guidance on Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data – CPMP/ICH/289/95. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002842.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002842.pdf), [Aufgerufen am: 20.07.2017]. 1998

54. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Office of the Commissioner. Office of Minority Health. Office of Women's Health. Center for Drug Evaluation and Research. Center for Biologics Evaluation and Research. Center for Devices and Radiologic Health. Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials – Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. URL: <https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126396.pdf>, [Aufgerufen am: 20.07.2017]. 2016

55. Bajorin, D. F., Dodd, P. M., Mazumdar, M., Fazzari, M., McCaffrey, J. A. et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17(10): 3173-81.

56. Bellmunt, J., Albanell, J., Paz-Ares, L., Climent, M. A., Gonzalez-Larriba, J. L. et al. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. *Cancer* 2002; 95(4): 751-7.

57. Sonpavde, G., Pond, G. R., Fougeray, R., Choueiri, T. K., Qu, A. Q. et al. Time from prior chemotherapy enhances prognostic risk grouping in the second-line setting of advanced urothelial carcinoma: a retrospective analysis of pooled, prospective phase 2 trials. *Eur Urol* 2013; 63(4): 717-23.

58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden – Version 5.0 vom 10. Juli URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf), [Aufgerufen am: 20.07.2017]. 2017

59. Clinicaltrials.gov. A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer [IMvigor211]. Last Updated: 05.2017. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302807>, [Aufgerufen am: 13.07.2017].

60. EU-CTR. 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. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-003231-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003231-19), [Aufgerufen am: 13.07.2017].

61. JPRN. Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study To Investigate The Efficacy And Safety Of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Chemotherapy In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Bladder Cancer After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy

[IMvigor211]. Last Updated: 09.01.2017 URL: <http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142739>, [Aufgerufen am: 13.07.2017].

62. PharmNet.Bund PharmNet.Bund. 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. [Aufgerufen am: 13.07.2017].

63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-078 Atezolizumab zur Behandlung des Blasenkarzinoms. 2016.

64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-039. 2014.

65. Pierre Fabre Pharma. Fachinformation Javlor® (Vinflunin). Stand: Juni 2014. URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/011996#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0>, [Aufgerufen am: 17.09.2017].

66. Niegisch, G., Gerullis, H., Lin, S.-W., Pavlova, J., Gondos, A. et al. Real-world survival outcomes in patients with advanced urothelial cancer in Germany. European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 Annual Meeting; Madrid 2017.

67. European Medicines Agency EMA. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137126.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf), [Aufgerufen am: 17.03.2017]. 2012

68. Hinz, A., Singer, S., Braehler, E. European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: Results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. Acta Oncol 2014; 53(7): 958-65.

69. Committee for Proprietary Medicinal Products. Points To Consider On Application With 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study – CHMP/EWP/2330/99. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003657.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf), [Aufgerufen am: 20.07.2017]. 2001

70. Windeler, J. Externe Validität. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes 2008; 102(4): 253-9.
71. National Comprehensive Cancer Network. Bladder cancer. Version 5. 2017 - May 25, 2017. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/bladder.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf), [Aufgerufen am: 20.06.2017]. 2017
72. De Velasco, G., Je, Y., Bosse, D., Awad, M. M., Ott, P. A. et al. Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients. Cancer Immunol Res 2017; 5(4): 312-318.
73. Fehrenbacher, L., Spira, A., Ballinger, M., Kowanetz, M., Vansteenkiste, J. et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2016; 387(10030): 1837-46.
74. Nishijima, T. F., Shachar, S. S., Nyrop, K. A., Muss, H. B. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. Oncologist 2017; 22(4): 470-479.
75. Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D., Park, K., Ciardiello, F. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017; 389(10066): 255-265.
76. Patel, R., Bock, M., Polotti, C. F., Elsamra, S. Pharmacokinetic drug evaluation of atezolizumab for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology 2017; 13(2): 225-232.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.



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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	05.07.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [9]– Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	all(Tecentriq* or atezolizumab* or MPDL3280a or MPDL p/0 3280a or RG7446 or RG p/0 7446 or ro5541267 or ro p/0 5541267 or "1422185-06-5" or "1380723-44-3" or "52CMI0WC3Y")	203°
S2	MESH.EXACT("Carcinoma, Transitional Cell")	17112*
S3	MESH.EXACT("Urinary Bladder Neoplasms")	48472*
S4	MESH.EXACT("Ureteral Neoplasms")	4344°
S5	MESH.EXACT("Urethral Neoplasms")	2408°
S6	MESH.EXACT("Urologic Neoplasms")	3974°
S7	MESH.EXACT.EXPLODE("Kidney Pelvis") AND MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	2802°
S8	ti,ab((urothel* or urinary or transitional p/0 cell) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumor* or neoplasm* or malignan*))	30328*
S9	ti,ab(bladder n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumor* or neoplasm* or malignan*))	50042*
S10	ti,ab((urethr* or ureter* or renal p/0 pelvis or kidney p/0 pelvis) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumor* or neoplasm* or malignan*))	7701*
S11	ti,ab(UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC)	22737*
S12	s2 or s3 or s4 or s5 or s6 or s7 or s8 or s9 or s10 or s11	100739*
S13	ti,ab((metasta* or dissemin* or spread or nonorgan p/0 confined or non p/0 organ p/0 confined or unresecta* or nonresecta* or non p/0 resecta* or "not resectable" or inoperable or "not operable" or advanced or stage p/3 IV or stage p/3 4 or T4b or mUBC or mTCC or mUC)	947816*
S14	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasm Metastasis")	177464*
S15	qu("secondary")	141840*
S16	s13 or s14 or s15	1032265*
S17	s1 and s12 and s16	49°
S18	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	436913*
S19	ti,ab,su(randomized)	544771*
S20	ti,ab,su(placebo)	200653*
S21	s18 or s19 or s20	789382*
S22	s17 and s21	1°

\* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.  
 ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	05.07.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [9]– Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	all(Tecentriq* or atezolizumab* or MPDL3280a or MPDL p/0 3280a or RG7446 or RG p/0 7446 or ro5541267 or ro p/0 5541267 or "1422185-06-5" or "1380723-44-3" or "52CMI0WC3Y")	1095°
S2	EMB.EXACT("atezolizumab")	780°
S3	EMB.EXACT("mpdl 3280a")	284°
S4	s1 or s2 or s3	1095°
S5	EMB.EXACT("transitional cell carcinoma")	23066*
S6	EMB.EXACT.EXPLODE("urethra tumor")	2218°
S7	EMB.EXACT.EXPLODE("ureter tumor")	4152°
S8	EMB.EXACT("urinary tract cancer") OR EMB.EXACT("urinary tract tumor") OR EMB.EXACT("urinary tract carcinoma")	6685*
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("bladder cancer") OR EMB.EXACT("bladder tumor")	77108*
S10	EMB.EXACT("kidney pelvis tumor") OR EMB.EXACT("kidney pelvis carcinoma") OR EMB.EXACT("kidney pelvis cancer")	1952°
S11	ti,ab((urothel* or urinary or transitional p/0 cell) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	42475*
S12	ti,ab(bladder n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	69257*
S13	ti,ab((urethr* or ureter* or renal p/0 pelvis or kidney p/0 pelvis) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	11033*
S14	ti,ab(UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC)	41354*
S15	s5 or s6 or s7 or s8 or s9 or s10 or s11 or s12 or s13 or s14	153073*
S16	ti,ab(metasta* or dissemin* or spread or nonorgan p/0 confined or non p/0 organ p/0 confined or unresecta* or nonresecta* or non p/0 resecta* or "not resectable" or inoperable or "not operable" or advanced or stage p/3 IV or stage p/3 4 or T4b or mUBC or mTCC or mUC)	1357512*
S17	EMB.EXACT.EXPLODE("metastasis")	565481*
S18	EMB.EXACT("advanced cancer")	67843*
S19	s16 or s17 or s18	1483811*

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

S20	s4 and s15 and s19	189°
S21	ti,ab(random*)	1209243*
S22	ti,ab,su(placebo*)	401417*
S23	ti,ab(double p/0 blind*)	182588*
S24	s21 or s22 or s23	1453572*
S25	s20 and s24	25°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

<b>Datenbankname</b>	The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) , Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Methodology Register (CMR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (EED)	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane ( <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/</a> )	
<b>Datum der Suche</b>	05.07.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Es wurden keine Filter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	ATEZOLIZUMAB or MPDL3280A or "MPDL 3280A" or RG7446 or "RG 7446" or RO5541267 or "RO 5541267" or "1422185 06 5" or "1380723 44 3" or TECENTRIQ or "52CMI0WC3Y"	71
#2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] this term only	449
#3	MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] this term only	1210
#4	MeSH descriptor: [Ureteral Neoplasms] this term only	12
#5	MeSH descriptor: [Urethral Neoplasms] this term only	2
#6	MeSH descriptor: [Urologic Neoplasms] this term only	65
#7	MeSH descriptor: [Kidney Pelvis] explode all trees	86
#8	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	61680
#9	#7 and #8	0
#10	urothel* or urinary or transitional cell:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31458
#11	bladder:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8889
#12	urethr* or ureter* or renal pelvis or kidney pelvis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4868
#13	#10 or #11 or #12	36983
#14	cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or tumor* or neoplasm* or malignan*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	134893
#15	#13 and #14	5995
#16	UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2452

#17	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #15 or #16	8258
#18	#1 and #17	16

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

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

<b>Studienregister:</b>	clinicaltrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/home">https://clinicaltrials.gov/ct2/home</a>	
<b>Datum der Suche</b>	13.07.2017	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
1	Tecentriq	153
2	atezolizumab	153
3	RG7446	153
4	RG-7446	153
5	MPDL3280a	153
6	MPDL-3280a	153
7	Ro5541267	32
8	Ro-5541267	32
9	1380723-44-3	0
10	Tecentriq OR atezolizumab OR RG7446 OR RG-7446 OR MPDL3280a OR MPDL-3280a OR Ro5541267 OR Ro-5541267	153*
* Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 10 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

<b>Studienregister:</b>	ICTRP	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	13.07.2017	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
1	Tecentriq	13
2	atezolizumab	144
3	RG7446	0
4	RG-7446	0
5	MPDL3280a	67
6	MPDL-3280a	1
7	Ro5541267	15
8	Ro-5541267	0
9	1380723-44-3	2
10	Tecentriq OR atezolizumab OR MPDL3280a OR MPDL-3280a OR Ro5541267 OR 1380723-44-3	165*
* Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 10 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

<b>Studienregister:</b>	EU clinical trials register	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>	
<b>Datum der Suche</b>	13.07.2017	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
1	Tecentriq	5
2	atezolizumab	44
3	RG7446	1
4	RG-7446	0
5	MPDL3280a	38
6	MPDL-3280a	0
7	Ro5541267	37
8	Ro-5541267	0
9	1380723-44-3	4
10	Tecentriq OR atezolizumab OR RG7446 OR MPDL3280a OR Ro5541267 OR 1380723-44-3	48*
* Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 10 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Studienregister:	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen		
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
Datum der Suche	13.07.2017		
Suchstrategie			
#	Suchbegriffe	Felder	Treffer
1	(FT=?Tecentriq? OR (MEDPROD:MPCODE=?"Tecentriq"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Tecentriq"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Tecentriq"?)) OR (ASUINN=?"Tecentriq"? OR ASUSUPPCODE=?"Tecentriq"? OR ASUODESCNAME=?"Tecentriq"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	2*
2	(FT=?atezolizumab? OR (MEDPROD:MPCODE=?"atezolizumab"? OR MEDPROD:MPNAME=?"atezolizumab"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"atezolizumab"?)) OR (ASUINN=?"atezolizumab"? OR ASUSUPPCODE=?"atezolizumab"? OR ASUODESCNAME=?"atezolizumab"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	26*
3	(FT=?RG7446? OR (MEDPROD:MPCODE=?"RG7446"? OR MEDPROD:MPNAME=?"RG7446"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"RG7446"?)) OR (ASUINN=?"RG7446"? OR ASUSUPPCODE=?"RG7446"? OR ASUODESCNAME=?"RG7446"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	0
4	(FT=?RG-7446? OR (MEDPROD:MPCODE=?"RG-7446"? OR MEDPROD:MPNAME=?"RG-7446"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"RG-7446"?)) OR (ASUINN=?"RG-7446"? OR ASUSUPPCODE=?"RG-7446"? OR ASUODESCNAME=?"RG-7446"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	0
5	(FT=?MPDL3280a? OR (MEDPROD:MPCODE=?"MPDL3280a"? OR MEDPROD:MPNAME=?"MPDL3280a"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"MPDL3280a"?)) OR (ASUINN=?"MPDL3280a"? OR ASUSUPPCODE=?"MPDL3280a"? OR ASUODESCNAME=?"MPDL3280a"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	26*
6	(FT=?MPDL-3280a? OR (MEDPROD:MPCODE=?"MPDL-3280a"? OR MEDPROD:MPNAME=?"MPDL-3280a"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"MPDL-3280a"?)) OR (ASUINN=?"MPDL-3280a"? OR ASUSUPPCODE=?"MPDL-3280a"? OR ASUODESCNAME=?"MPDL-3280a"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	0
7	(FT=?Ro5541267? OR (MEDPROD:MPCODE=?"Ro5541267"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Ro5541267"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Ro5541267"?)) OR (ASUINN=?"Ro5541267"? OR ASUSUPPCODE=?"Ro5541267"? OR ASUODESCNAME=?"Ro5541267"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	26*
8	(FT=?Ro-5541267? OR (MEDPROD:MPCODE=?"Ro-5541267"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Ro-5541267"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Ro-5541267"?)) OR (ASUINN=?"Ro-5541267"? OR ASUSUPPCODE=?"Ro-5541267"? OR ASUODESCNAME=?"Ro-5541267"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	0
9	ASUCASNR=?"1380723-44-3"?	[CAS number]	0
Anzahl Treffer gesamt			29*
* Die Ergebnisse für jede einzelne Strategie wurden jeweils einzeln exportiert und anschließend um Duplikate bereinigt (Anzahl Treffer gesamt)			

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.



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

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

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

Autor	Jahr	Ausschlussgrund	Begründung	Quelle
Patel	2017	A6	Review	[76]

#### **Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

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

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl (Anhang 4-B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	153	153	0
ICTRP	165	165	0
EU-CTR	48	48	0
PharmNet.Bund	29	29	0
Summe	$\Sigma=395$	$\Sigma=395$	$\Sigma=0$

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT01375842	Genentech Inc.; A Phase 1 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PDL1] Antibody) to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01375842, PCD4989g, 2011-001422-23, GO27831); [Last Updated: May 5, 2017].	A5
2	NCT01633970	Genentech Inc.; A Study of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01633970, GP28328, 2012-001422-10); [Last Updated: July 3, 2017].	A2
3	NCT01656642	Genentech Inc.; A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Vemurafenib or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma; (NCT01656642, GP28384, 2012-002738-35); [Last Updated: July 6, 2017].	A1
4	NCT01688206	Hoffmann-La Roche; A Study of Vanucizumab (RO5520985) Alone or in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01688206, BP28179, 2011-005877-22, RG7221); [Last Updated: July 5, 2017].	A1
5	NCT01846416	Genentech Inc.; A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or	A1

		Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [FIR]; (NCT01846416, GO28625, 2013-000177-69); [Last Updated: May 5, 2017].	
6	NCT01903993	Hoffmann-La Roche; A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum Therapy - "POPLAR"; (NCT01903993, GO28753, 2013-001142-34); [Last Updated: April 24, 2017].	A1
7	NCT01984242	Hoffmann-La Roche; A Phase 2 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) as Monotherapy or in Combination With Bevacizumab (Avastin®) Compared to Sunitinib (Sutent®) in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma; (NCT01984242, WO29074, 2013-003167-58); [Last Updated: May 22, 2017].	A1
8	NCT01988896	Hoffmann-La Roche; Study of Atezolizumab in Combination With Cobimetinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01988896, GP28363, 2013-003329-27); [Last Updated: May 9, 2017].	A2
9	NCT02008227	Hoffmann-La Roche; 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; (NCT02008227, GO28915, 2013-003331-30); [Last Updated: June 27, 2017].	A1
10	NCT02013219	Hoffmann-La Roche; A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT02013219, WP29158, 2013-004382-13); [Last Updated: June 28, 2017].	A1
11	NCT02031458	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death - Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02031458, GO28754, 2013-003330-32); [Last Updated: April 7, 2017].	A1
12	NCT02091141	Genentech Inc.; My Pathway: A Study Evaluating Herceptin/Perjeta, Tarceva, Zelboraf/Cotellic, Erivedge, Alecensa, and Tecentriq Treatment Targeted Against Certain Molecular Alterations in Participants With Advanced Solid Tumors; (NCT02091141, ML28897, PRO 02); [Last Updated: June 29, 2017].	A1
13	NCT02108652	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 2); (NCT02108652, GO29293 (Cohort 2), IMvigor 210, 2013-005486-39); [Last Updated: June 6, 2017].	A5
14	NCT02174172	Hoffmann-La Roche; A Study to Assess the Safety and Tolerability of Atezolizumab in Combination With Other Immune-Modulating Therapies in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02174172, GO29322, 2014-000812-33); [Last Updated: June 22, 2017].	A1
15	NCT02220842	Hoffmann-La Roche; A Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Obinutuzumab or Tazemetostat in Participants With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma; (NCT02220842, GO29383, 2014-001812-21); [Last Updated: July 10, 2017].	A1

16	NCT02291289	Hoffmann-La Roche; A Multi-Center Study of Biomarker-Driven Therapy in Metastatic Colorectal Cancer; (NCT02291289, MO29112, 2014-001017-61); [Last Updated: August 18, 2016].	A1
17	NCT02298153	Incyte Corporation, Hoffmann-La Roche, Genentech Inc.; A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Epcadostat (INCB024360) in Subjects With Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Previously Treated Stage IV Urothelial Carcinoma (ECHO-110); (NCT02298153, INCB 24360-110 / ECHO-110); [Last Updated: May 2, 2017].	A1
18	NCT02302807	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer [IMvigor211]; (NCT02302807, GO29294, 2014-003231-19); [Last Updated: May 5, 2017].	A6
19	NCT02304393	Hoffmann-La Roche; A Study of RO7009789 in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and Metastatic Solid Tumors; (NCT02304393, BP29392, 2014-002835-32); [Last Updated: June 27, 2017].	A2
20	NCT02314481	University College London, Hoffmann-La Roche; Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratumour Heterogeneity; (NCT02314481, 14/0274); [Last Updated: May 16, 2017].	A1
21	NCT02322814	Hoffmann-La Roche; A Study of Cobimetinib in Combination With Paclitaxel, Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Paclitaxel, and Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel as First-line Treatment for Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer; (NCT02322814, WO29479, 2014-002230-32); [Last Updated: June 26, 2017].	A1
22	NCT02323191	Hoffmann-La Roche; A Study of Emactuzumab and Atezolimubab Administered in Combination in Participants With Advanced Solid Tumors; (NCT02323191, BP29428, 2014-002428-29, RG7155); [Last Updated: April 13, 2017].	A2
23	NCT02350673	Hoffmann-La Roche; A Study of Intravenous (IV) Cergutuzumab Amunaleukin and Atezolizumab in Combination in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors; (NCT02350673, BP29435, 2014-000948-14); [Last Updated: May 31, 2017].	A2
24	NCT02366143	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) in Combination With Carboplatin Plus (+) Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower150); (NCT02366143, GO29436, 2014-003207-30); [Last Updated: June 9, 2017].	A1
25	NCT02367781	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) in Combination With Carboplatin Plus (+) Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Participants With Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower130); (NCT02367781, GO29537, 2014-003206-32); [Last Updated: April 18, 2017].	A1
26	NCT02367794	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin + Paclitaxel or Carboplatin + Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower131];	A1

		(NCT02367794, GO29437, 2014-003208-59); [Last Updated: June 12, 2017].	
27	NCT02400814	University of California Davis, National Cancer Institute (NCI), Genentech Inc.; MPDL3280A and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Non-small Cell Lung Cancer; (NCT02400814, UCDCC#251, NCI-2014-02629, 685389, ML29551, P30CA093373); [Last Updated: February 14, 2017].	A1
28	NCT02409342	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) + (Pemetrexed or Gemcitabine) in Participants With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower110]; (NCT02409342, GO29431, 2014-003083-21); [Last Updated: July 5, 2017].	A1
29	NCT02409355	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Compared With Gemcitabine Plus (+) Cisplatin or Carboplatin in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower111); (NCT02409355, GO29432, 2014-003106-33); [Last Updated: July 3, 2017].	A1
30	NCT02410512	Genentech Inc.; A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of MOXR0916 and Atezolizumab (Also Known as MPDL3280A or Anti-PD-L1) in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02410512, GO29674, 2015-000516-18); [Last Updated: July 6, 2017].	A1
31	NCT02420821	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma [IMmotion151]; (NCT02420821, WO29637, 2014-004684-20); [Last Updated: May 5, 2017].	A1
32	NCT02425891	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel for Participants With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion130); (NCT02425891, WO29522, 2014-005490-37); [Last Updated: July 7, 2017].	A1
33	NCT02431208	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Participants With Multiple Myeloma (MM); (NCT02431208, GO29695); [Last Updated: June 16, 2017].	A1
34	NCT02450331	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Versus Observation as Adjuvant Therapy in Participants With High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma After Surgical Resection [IMvigor010]; (NCT02450331, WO29636, 2014-005603-25); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
35	NCT02451423	University of California San Francisco; Study of MPDL3280A in Bladder Cancer; (NCT02451423, 14524); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
36	NCT02453984	University Medical Center Groningen; MPDL3280A-imaging-IST-UMCG; (NCT02453984, MPDL3280A-img-042015); [Last Updated: June 1, 2017].	A5
37	NCT02458638	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors; (NCT02458638, MO29518, 2015-000269-30); [Last Updated: July 3, 2017].	A5

38	NCT02463994	University of Michigan Cancer Center, University of Washington; A Pilot Study of MPDL3280A and HIGRT in Metastatic NSCLC; (NCT02463994, UMCC 2015.005, HUM00100387); [Last Updated: March 16, 2017].	A1
39	NCT02471846	Genentech Inc.; A Study of GDC-0919 and Atezolizumab Combination Treatment in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02471846, GO29779, 2015-001741-88); [Last Updated: June 23, 2017].	A2
40	NCT02478099	University Medical Center Groningen; MPDL3280A-treatment-IST-UMCG; (NCT02478099, ML29755); [Last Updated: December 19, 2016].	A5
41	NCT02486718	Hoffmann-La Roche; Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer [IMpower010]; (NCT02486718, GO29527, 2014-003205-15); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
42	NCT02495636	Yale University; Phase 2 Study of MPDL3280A Combined With CDX-1401 in NY-ESO 1 (+) IIIB, IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02495636, 1501015233); [Last Updated: June 21, 2017].	A1
43	NCT02508870	Hoffmann-La Roche; A Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab Administered Alone or in Combination With Azacitidine in Participants With Myelodysplastic Syndromes; (NCT02508870, GO29754); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
44	NCT02525757	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; MPDL3280A With Chemoradiation for Lung Cancer; (NCT02525757, 2014-0722, NCI-2015-01543); [Last Updated: July 7, 2017].	A1
45	NCT02530489	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Triple-Negative First-Line Study: Neoadjuvant Trial of Nab-Paclitaxel and MPDL3280A, a Pdl-1 Inhibitor in Patients With Triple Negative Breast Cancer; (NCT02530489, 2014-1043, NCI-2015-01537); [Last Updated: June 13, 2017].	A1
46	NCT02541604	Hoffmann-La Roche; A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Preliminary Efficacy of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) in Pediatric and Young Adult Participants With Solid Tumors; (NCT02541604, GO29664, 2014-004697-41); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
47	NCT02543645	Celldex Therapeutics, Genentech Inc.; A Study of Varlilumab and Atezolizumab in Patients With Advanced Cancer; (NCT02543645, CDX1127-06); [Last Updated: June 16, 2017].	A2
48	NCT02589717	Genentech Inc.; An Expanded Access Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy; (NCT02589717, ML29725); [Last Updated: November 1, 2016].	A5
49	NCT02596971	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Combination With Either Obinutuzumab Plus Bendamustine or Obinutuzumab Plus (+) Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) in Participants With Follicular Lymphoma (FL) or Rituximab + CHOP in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); (NCT02596971, BO29563, 2015-001364-19);	A1

		[Last Updated: July 6, 2017].	
50	NCT02599454	University of California Davis, Genentech Inc.; Atezolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer; (NCT02599454, UCDCC#258, NCI-2015-01796, ML29955); [Last Updated: August 19, 2016].	A1
51	NCT02605915	Hoffmann-La Roche; Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab Combination Treatments in Participants With HER2-Positive and HER2-Negative Breast Cancer; (NCT02605915, GO29831, 2015-002113-29); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
52	NCT02609984	Immune Design, Genentech Inc.; Trial of CMB305 and Atezolizumab in Patients With Sarcoma; (NCT02609984, IMDZ-C232); [Last Updated: June 29, 2017].	A1
53	NCT02620280	Fondazione Michelangelo; Neoadjuvant Therapy in TRIPLE Negative Breast Cancer With antiPDL1; (NCT02620280, FM-14-B02, 2014-005017-23); [Last Updated: July 12, 2016].	A1
54	NCT02630186	Clovis Oncology Inc., Genentech Inc.; A Phase 1b/2 Study of Safety and Efficacy of Rociletinib in Combination With MPDL3280A in Patients With Advanced or Metastatic EGFR-mutant NSCLC; (NCT02630186, CO-1686-032); [Last Updated: May 17, 2016].	A1
55	NCT02631577	Hoffmann-La Roche; A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Obinutuzumab Plus Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; (NCT02631577, BO29562, 2015-002467-42); [Last Updated: July 6, 2017].	A1
56	NCT02650713	Hoffmann-La Roche; A Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of RO6958688 in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Carcinoembryonic Antigen (CEA)-Positive Solid Tumors; (NCT02650713, WP29945, RG7802, 2015-003771-30); [Last Updated: June 23, 2017].	A1
57	NCT02655822	Corvus Pharmaceuticals Inc., Genentech Inc.; Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CPI-444 Alone and in Combination With Atezolizumab in Advanced Cancers; (NCT02655822, CPI-444-001); [Last Updated: December 6, 2016].	A2
58	NCT02657434	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Participants Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower 132); (NCT02657434, GO29438, 2015-003605-42); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
59	NCT02659384	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; Anti-programmed Cell Death-1 Ligand 1 (aPDL-1) Antibody Atezolizumab, Bevacizumab and Acetylsalicylic Acid in Recurrent Platinum Resistant Ovarian Cancer; (NCT02659384, EORTC-1508, 2015-004601-17); [Last Updated: December 23, 2016].	A1
60	NCT02662309	Queen Mary University of London, Roche Pharma AG; Preoperative MPDL3280A in Transitional Cell Carcinoma of the Bladder; (NCT02662309, 010463QM, 2015-001112-35); [Last Updated: June 28, 2016].	A1
61	NCT02708680	Syndax Pharmaceuticals, Roche Pharma AG; Randomized Phase 2	A1

		Study of Atezolizumab and Entinostat in Patients With aTN Breast Cancer With Phase 1b Lead In; (NCT02708680, SNDX-275-0602); [Last Updated: December 22, 2016].	
62	NCT02715531	Hoffmann-La Roche; A Study of the Safety and Tolerability of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or Other Treatments in Participants With Solid Tumors; (NCT02715531, GO30140); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
63	NCT02716038	Columbia University, Genentech Inc., Celgene Corporation; Neoadjuvant MPDL3280A, Nab-paclitaxel and Carboplatin (MAC) in NSCLC; (NCT02716038, AAAQ3153); [Last Updated: April 11, 2017].	A1
64	NCT02724878	Dana-Farber Cancer Institute, Genentech Inc.; Study of Atezolizumab + Bevacizumab in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma; (NCT02724878, 15-592); [Last Updated: May 2, 2017].	A1
65	NCT02729896	Hoffmann-La Roche; A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); (NCT02729896, BO29561, 2015-004845-25); [Last Updated: July 6, 2017].	A1
66	NCT02748889	Giuseppe Giaccone, Vanderbilt University, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Georgetown University; Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer; (NCT02748889, 2015-1380); [Last Updated: December 30, 2016].	A1
67	NCT02763579	Hoffmann-La Roche; A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC); (NCT02763579, GO30081, 2015-004861-97); [Last Updated: July 3, 2017].	A1
68	NCT02784483	Yale University; Pilot Study Of Anti-Programmed Death Ligand-1 (Anti-PD-L1, Atezolizumab) In Asymptomatic Myeloma; (NCT02784483, 1511016813); [Last Updated: December 1, 2016].	A1
69	NCT02788279	Hoffmann-La Roche; A Study to Investigate Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab and Atezolizumab Monotherapy Versus Regorafenib in Participants With Metastatic Colorectal Adenocarcinoma; (NCT02788279, GO30182, 2016-000202-11); [Last Updated: June 26, 2017].	A1
70	NCT02792192	Hoffmann-La Roche; Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab Alone and in Combination With Bacille Calmette-Guérin (BCG) in High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Participants; (NCT02792192, WO29635); [Last Updated: May 18, 2017].	A1
71	NCT02794571	Genentech Inc.; Safety and Pharmacokinetics (PK) of Escalating Doses of MTIG7192A as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Tumors; (NCT02794571, GO30103, 2016-000944-33); [Last Updated: June 15, 2017].	A2
72	NCT02807636	Hoffmann-La Roche; Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial	A1



		Carcinoma; (NCT02807636, WO30070, 2016-000250-35); [Last Updated: July 10, 2017].	
73	NCT02813785	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy [IMpower210]; (NCT02813785, YO29232); [Last Updated: June 13, 2017].	A1
74	NCT02814669	Hoffmann-La Roche; Safety and Tolerability of Atezolizumab (ATZ) in Combination With Radium-223 Dichloride (R-223-D) in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Progressed Following Treatment With an Androgen Pathway Inhibitor; (NCT02814669, BO30013, 2015-003606-17); [Last Updated: June 16, 2017].	A1
75	NCT02825940	Hoffmann-La Roche; A Study to Assess Pharmacokinetics and Safety of Atezolizumab Administered Intravenously to Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (IMYO29233); (NCT02825940, YO29233); [Last Updated: June 12, 2017].	A1
76	NCT02839707	National Cancer Institute (NCI); Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride With Atezolizumab and/or Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer; (NCT02839707, NCI-2016-01081, NRG-GY009, UG1CA189867); [Last Updated: June 26, 2017].	A1
77	NCT02844816	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab in Treating Patients With Recurrent BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer; (NCT02844816, NCI-2016-01104, S1605, U10CA180888); [Last Updated: July 11, 2017].	A1
78	NCT02846623	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Atezolizumab (PD-L1 mAb) in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Patients With Relapsed Refractory or High-Risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL); (NCT02846623, 2015-1097, NCI-2017-00183); [Last Updated: June 13, 2017].	A1
79	NCT02848651	Genentech Inc.; A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) as First-line Monotherapy for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Clinical Evaluation of Novel Blood-Based Diagnostics [B-FIRST]; (NCT02848651, ML39237); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
80	NCT02849496	National Cancer Institute (NCI); Veliparib and Atezolizumab Either Alone or in Combination in Treating Patients With Stage III-IV Triple Negative Breast Cancer; (NCT02849496, NCI-2016-01130, 1608018258, 10020, UM1CA186644, UM1CA186686, UM1CA186688, UM1CA186689, UM1CA186691, UM1CA186709); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
81	NCT02862275	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab in Treating Patients With Cancer Following Adoptive Cell Transfer; (NCT02862275, NCI-2016-01232, PJC-024, PJC-023, 10014, UM1CA186644); [Last Updated: July 11, 2017].	A1
82	NCT02873195	Academic and Community Cancer Research United, National Cancer Institute (NCI); Capecitabine and Bevacizumab With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer; (NCT02873195, RU021416I, NCI-2016-01263, P30CA015083); [Last Updated: March 24, 2017].	A1

83	NCT02876224	Hoffmann-La Roche; Study of Cobimetinib in Combination With Atezolizumab and Bevacizumab in Participants With Gastrointestinal and Other Tumors; (NCT02876224, CO39083, 2016-000584-16); [Last Updated: June 15, 2017].	A1
84	NCT02883062	National Cancer Institute (NCI); Carboplatin and Paclitaxel With or Without Atezolizumab Before Surgery in Treating Patients With Newly Diagnosed, Stage II-III Triple-Negative Breast Cancer; (NCT02883062, NCI-2016-01301, 10013, UM1CA186704); [Last Updated: May 1, 2017].	A1
85	NCT02891824	ARCAGY/ GINECO GROUP, Hoffmann-La Roche; ATALANTE: Atezolizumab vs Placebo Phase III Study in Late Relapse Ovarian Cancer Treated With Chemotherapy+Bevacizumab; (NCT02891824, GINECO-OV236b); [Last Updated: January 24, 2017].	A1
86	NCT02892318	Hoffmann-La Roche; A Study Evaluating the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered in Combination With Immunomodulatory Agents in Participants With Acute Myeloid Leukemia (AML); (NCT02892318, GO30139); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
87	NCT02902029	University Hospital Essen; Evaluating the Efficacy and Safety of a Sequencing Schedule of Cobimetinib Plus Vemurafenib Followed by Immunotherapy With an Anti- PD-L1 Antibody in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma; (NCT02902029, ImmunoCobiVem_2015); [Last Updated: December 21, 2016].	A1
88	NCT02908672	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated BRAFv600 Mutation-Positive Participants With Metastatic or Unresectable Locally Advanced Melanoma; (NCT02908672, CO39262, 2016-002482-54); [Last Updated: June 20, 2017].	A1
89	NCT02912559	National Cancer Institute (NCI); Combination Chemotherapy With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage III Colon Cancer and Deficient DNA Mismatch Repair or Microsatellite Instability; (NCT02912559, NCI-2016-01417, A021502, U10CA180821); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
90	NCT02914470	The Netherlands Cancer Institute, Roche Pharma AG; Carboplatin-cyclophosphamide Combined With Atezolizumab; (NCT02914470, N16LOG); [Last Updated: April 13, 2017].	A1
91	NCT02921269	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab and Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer; (NCT02921269, NCI-2016-01430, 17-183, 10010, UM1CA186691); [Last Updated: July 11, 2017].	A1
92	NCT02924883	Hoffmann-La Roche; A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination With Atezolizumab or Atezolizumab-Placebo in Participants With Human Epidermal Growth Factor-2 (HER2) Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab and Taxane Based Therapy; (NCT02924883, WO30085, 2015-004189-27); [Last Updated: May 29, 2017].	A1
93	NCT02926833	Kite Pharma Inc., Genentech Inc.; A Study Evaluating KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); (NCT02926833, KTE-	A1

		C19-106); [Last Updated: June 6, 2017].	
94	NCT02927301	Genentech Inc.; A Study of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Stage IB, II, or IIIA Resectable and Untreated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT02927301, ML39236); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
95	NCT02928406	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract; (NCT02928406, MO29983); [Last Updated: July 10, 2017].	A5
96	NCT02935361	University of Southern California, National Cancer Institute (NCI); Guadecitabine and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic Leukemia That Is Refractory or Relapsed; (NCT02935361, 9L-16-3, NCI-2016-01233, P30CA014089); [Last Updated: January 23, 2017].	A1
97	NCT02951767	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 1); (NCT02951767, GO29293 (Cohort 1), IMvigor 210, 2013-005486-39); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
98	NCT02982694	Vall d'Hebron Institute of Oncology, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; Study With Atezolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Chemotherapy Resistant, MSI-like, Colorectal Cancer; (NCT02982694, VHIO16001 - EORTC 1604, 2016-002001-19); [Last Updated: May 8, 2017].	A1
99	NCT02989584	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Genentech Inc.; A Pilot Safety Study of Atezolizumab Combination With Cisplatin + Gemcitabine in Pts With Metastatic Bladder Cancer; (NCT02989584, 16-1428); [Last Updated: April 24, 2017].	A2
100	NCT02992912	Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris; Atezolizumab With Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Metastatic Tumours; (NCT02992912, 2015-005464-42, 2335/2015); [Last Updated: May 15, 2017].	A1
101	NCT02994576	Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris; Atezolizumab as Induction Therapy in Non-small Cell Lung Cancer; (NCT02994576, 2016-000270-38, 2016/2362); [Last Updated: May 12, 2017].	A1
102	NCT02997228	National Cancer Institute (NCI); Combination Chemotherapy, Bevacizumab, and/or Atezolizumab in Treating Patients With Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer; (NCT02997228, NCI-2016-01961, NRG-GI004/S1610, NRG-GI004, U10CA180868); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
103	NCT03007719	Lawrence Fong, CellSight Technologies Inc., University of California San Francisco; [18F]F-AraG Imaging in Bladder Cancer Patients + Atezolizumab; (NCT03007719, CC#16709); [Last Updated: April 6, 2017].	A1
104	NCT03013218	Alexo Therapeutics Inc.; A Study of ALX148 in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphoma; (NCT03013218, AT148001); [Last Updated: June 28, 2017].	A1
105	NCT03014648	University of Pittsburgh, Genentech Inc.; Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT03014648, 16-153); [Last Updated: January 6, 2017].	A1
106	NCT03016312	Hoffmann-La Roche; IMbassador250: A Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide in	A1

		Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor And Failure of, Ineligibility For, or Refusal of a Taxane Regimen; (NCT03016312, CO39385, 2016-003092-22); [Last Updated: July 10, 2017].	
107	NCT03023423	Janssen Research & Development LLC, Genentech Inc.; A Study of Daratumumab in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT03023423, CR108256, 2016-002579-83, 54767414LUC2001); [Last Updated: June 23, 2017].	A1
108	NCT03024216	University of Hawaii, Genentech Inc., Dendreon; Clinical Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1) and Sipuleucel-T in Patients Who Have Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer; (NCT03024216, Rosser-2015-4); [Last Updated: May 2, 2017].	A1
109	NCT03024437	Roberto Pili, Genentech Inc., Syndax Pharmaceuticals, Indiana University; Atezolizumab in Combination With Entinostat and Bevacizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma; (NCT03024437, IUSCC-0574); [Last Updated: June 7, 2017].	A1
110	NCT03024996	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab as Adjuvant Therapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (RCC) at High Risk of Developing Metastasis Following Nephrectomy; (NCT03024996, WO39210, 2016-001881-27); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
111	NCT03029832	Genentech Inc.; A Study of MOXR0916 in Combination With Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Are Ineligible for Cisplatin-Based Therapy; (NCT03029832, GO39590, 2016-004165-58); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
112	NCT03035890	West Virginia University, West Virginia Clinical & Translational Science Institute; Hypofractionated Radiation Therapy to Improve Immunotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT03035890, WVU010516); [Last Updated: February 9, 2017].	A1
113	NCT03038100	Hoffmann-La Roche, GOG, ENGOT; A Study of Atezolizumab Versus Placebo in Combination With Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab in Participants With Newly-Diagnosed Stage III or Stage IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer; (NCT03038100, YO39523, 2016-003472-52); [Last Updated: April 3, 2017].	A1
114	NCT03041311	G1 Therapeutics Inc.; Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28), a CDK 4/6 Inhibitor, in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC); (NCT03041311, G1T28-05, 2017-000358-20); [Last Updated: July 5, 2017].	A1
115	NCT03059667	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique; Immunotherapy as Second-line in Patient With Small Cell Lung Cancer; (NCT03059667, IFCT-1603); [Last Updated: March 8, 2017].	A1
116	NCT03063762	Hoffmann-La Roche; Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Therapeutic Activity of RO6874281 as a Combination Therapy in Participants With Unresectable Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC); (NCT03063762, BP39365, 2016-003528-22); [Last Updated: May 31, 2017].	A1

117	NCT03073525	Gradalis Inc., Roche-Genentech; Trial of Atezolizumab and Vigil for Advanced Gynecological Cancers (A Companion Study to CL-PTL-119); (NCT03073525, CL-PTL-126); [Last Updated: June 28, 2017].	A1
118	NCT03074513	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Atezolizumab and Bevacizumab in Rare Solid Tumors; (NCT03074513, 2016-0861, NCI-2017-00501); [Last Updated: July 7, 2017].	A1
119	NCT03087864	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA), UMC Utrecht; PDL-1 Targeting in Resectable Oesophageal Cancer; (NCT03087864, 2016_325); [Last Updated: June 27, 2017].	A1
120	NCT03093922	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Ohio State University, University of Chicago, Genentech Inc.; A Study of Two Dosing Schedules of Atezolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment for Metastatic Bladder Cancer; (NCT03093922, 16-1621); [Last Updated: April 19, 2017].	A1
121	NCT03101280	Hoffmann-La Roche; A Combination Study of Rucaparib and Atezolizumab in Participants With Solid Tumors and Advanced Gynecologic Cancers, With a Focus on Ovarian Cancer; (NCT03101280, WO39409, 2016-002610-47); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
122	NCT03102242	Alliance Foundation Trials LLC.; Atezolizumab Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC; (NCT03102242, AFT-16); [Last Updated: May 18, 2017].	A1
123	NCT03108131	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Cobimetinib and Atezolizumab in Advanced Rare Tumors; (NCT03108131, 2016-0869); [Last Updated: April 18, 2017].	A1
124	NCT03115801	Weill Medical College of Cornell University; A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers; (NCT03115801, 1606017369); [Last Updated: April 13, 2017].	A1
125	NCT03120676	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Genentech Inc.; Study of Atezolizumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma; (NCT03120676, 17-191); [Last Updated: April 18, 2017].	A1
126	NCT03123055	BioClin Therapeutics Inc.; A Study of B-701 in Combination With Atezolizumab in Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma; (NCT03123055, B-701-U22); [Last Updated: April 20, 2017].	A2
127	NCT03125902	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab and Paclitaxel Versus Placebo and Paclitaxel in Participants With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC); (NCT03125902, MO39196, 2016-004024-29); [Last Updated: July 7, 2017].	A1
128	NCT03125928	Fox Chase Cancer Center, Genentech Inc.; Clinical Trial of Atezolizumab With Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer; (NCT03125928, BR-093, 17-1010); [Last Updated: June 7, 2017].	A1
129	NCT03127007	Grand Hôpital de Charleroi, Cliniques universitaires Saint-Luc-Université Catholique de Louvain; Safety and Efficacy of Atezolizumab Combined to Preoperative Radio-chemotherapy in Localized Rectal Cancer; (NCT03127007, ONCOGHdC2015_02); [Last Updated: April 22, 2017].	A1

130	NCT03133390	New York University School of Medicine; Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Cisplatin-ineligible Patients; (NCT03133390, 16-01918); [Last Updated: June 9, 2017].	A1
131	NCT03138889	Nektar Therapeutics; A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Metastatic Urothelial Bladder Cancer or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT03138889, 16-214-05); [Last Updated: June 19, 2017].	A2
132	NCT03141684	National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health Clinical Center (CC); A Phase 2 Study of Anti-PD-L1 Antibody Atezolizumab in Alveolar Soft Part Sarcoma; (NCT03141684, 170074, 17-C-0074); [Last Updated: June 30, 2017].	A1
133	NCT03147040	The Netherlands Cancer Institute, Roche Pharma AG; AssessinG Efficacy of Carboplatin and ATezOlizumab in Metastatic Lobular Breast Cancer; (NCT03147040, M17GEL); [Last Updated: May 9, 2017].	A1
134	NCT03148418	Hoffmann-La Roche; A Study in Participants Previously Enrolled in a Genentech– and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd-Sponsored Atezolizumab Study (IMbrella A); (NCT03148418, BO39633, 2016-005189-75); [Last Updated: July 3, 2017].	A5
135	NCT03154827	BioLineRx Ltd., Genentech Inc.; A Phase Ib/II, Multicenter, Single Arm, Open-Label Study, To Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of the BL-8040 and Atezolizumab Combination for Maintenance Treatment in Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are 60 Years or Older - The BATTLE Study; (NCT03154827, BL-8040.AML.202); [Last Updated: May 14, 2017].	A1
136	NCT03158389	University Hospital Heidelberg, German Cancer Aid, German Cancer Research Center, National Center for Tumor Diseases Heidelberg; NCT Neuro Master Match - N <sup>2</sup> M <sup>2</sup> (NOA-20); (NCT03158389, NCT-2014-0235/N2M2, 2015-002752-27); [Last Updated: May 16, 2017].	A1
137	NCT03164993	Oslo University Hospital, Hoffmann-La Roche, Norwegian Cancer Society, St. Olavs Hospital, Helse Stavanger HF, University Hospital of North Norway; Atezolizumab Combined With Immunogenic Chemotherapy in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer; (NCT03164993, ML39079_ALICE); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
138	NCT03170960	Exelixis; Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT03170960, XL184-021); [Last Updated: May 30, 2017].	A2
139	NCT03174197	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Atezolizumab (aPDL1) + Temozolomide and Radiation for Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM); (NCT03174197, 2016-0867); [Last Updated: June 30, 2017].	A1
140	NCT03175432	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Study of BEvacizumab in Combination With ATezolizumab in Patients With Untreated Melanoma Brain Metastases; (NCT03175432, 2016-0866); [Last Updated: June 22, 2017].	A1
141	NCT03176173	Stanford University; Radical-Dose Image Guided Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Undergoing Immunotherapy; (NCT03176173, LUN0088, NCI-2017-00952, 40088); [Last Updated: June 29, 2017].	A1

142	NCT03178552	Hoffmann-La Roche; A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT03178552, BO29554, 2017-000076-28); [Last Updated: June 5, 2017].	A1
143	NCT03178851	Hoffmann-La Roche; A Study Evaluating Cobimetinib (Targeted Therapy) Plus Atezolizumab (Immunotherapy) in Participants With Advanced Melanoma Whose Cancer Has Worsened During or After Treatment With Previous Immunotherapy; (NCT03178851, CO39721, 2016-004402-34); [Last Updated: June 7, 2017].	A1
144	NCT03179943	Fox Chase Cancer Center; Overcoming Atezolizumab Resistance With Epigenetic Therapy in Urothelial Cancer; (NCT03179943, GU-114); [Last Updated: June 6, 2017].	A2
145	NCT03181100	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Atezolizumab Combinations With Chemotherapy for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinomas; (NCT03181100, 2016-0916); [Last Updated: July 5, 2017].	A1
146	NCT03191786	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Treatment Naïve Participants With Locally Advanced or Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable For Platinum-Containing Therapy; (NCT03191786, MO29872, 2015-004105-16); [Last Updated: June 15, 2017].	A1
147	NCT03193190	Hoffmann-La Roche; A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Participants With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC); (NCT03193190, WO39608, 2016-004126-42); [Last Updated: June 16, 2017].	A1
148	NCT03197935	Hoffmann-La Roche; A Study to Investigate Atezolizumab and Chemotherapy Compared With Placebo and Chemotherapy in the Neoadjuvant Setting in Participants With Early Stage Triple Negative Breast Cancer; (NCT03197935, WO39392, 2016-004734-22); [Last Updated: June 21, 2017].	A1
149	NCT03201458	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab With or Without Cobimetinib in Treating Patients With Metastatic Bile Duct Cancer That Cannot Be Removed by Surgery; (NCT03201458, NCI-2017-01127, ETCTN10139, 10139, UM1CA186691); [Last Updated: July 3, 2017].	A1
150	NCT03202316	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Study of Triple Combination of Atezolizumab + Cobimetinib + Eribulin (ACE) in Patients With Chemotherapy Resistant Metastatic Inflammatory Breast Cancer; (NCT03202316, 2016-0890); [Last Updated: June 30, 2017].	A1
151	NCT03206047	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab, Guadecitabine, and CDX-1401 Vaccine in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer; (NCT03206047, NCI-2017-01030, I 285416, 10017, P30CA016056); [Last Updated: June 30, 2017].	A1
152	NCT03206203	Vanderbilt-Ingram Cancer Center, National Cancer Institute (NCI); Carboplatin With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage IV Triple Negative Breast Cancer; (NCT03206203, VICC BRE 15136, NCI-2017-01150); [Last Updated: June 29, 2017].	A1
153	NCT03208712	University of Michigan Cancer Center; Radium-223 and	A2

		Atezolizumab in Patients With Urothelial Carcinoma With Bone Metastases Who Have Had Disease Progression After Platinum-Based Chemotherapy; (NCT03208712, UMCC 2017.023, HUM00126822); [Last Updated: July 3, 2017].	
WHO ICTRP			
154	EUCTR2013-001484-23-NL	BOOG Study Center; Biomarker discovery randomized phase IIb trial with carboplatin-cyclophosphamide versus Paclitaxel with or without atezolizumab as first-line treatment in advanced triple negative Breast cancer (Triple-B study) - Triple-B study; (EUCTR2013-001484-23-NL); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
155	EUCTR2013-005486-39-DE	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Ii, Multicenter, Single-Arm Study Of Mpd13280a In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Bladder Cancer; (EUCTR2013-005486-39-DE); [Last Updated: 7 November 2016].	A5
156	EUCTR2014-001017-61-IT	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Multi-Centre Randomised Clinical Trial Of Biomarker-Driven Maintenance Treatment For First-Line Metastatic Colorectal Cancer (Modul) - Modul; (EUCTR2014-001017-61-IT); [Last Updated: 27 June 2016].	A1
157	EUCTR2014-002835-32-DK	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation Phase Ib Study To Investigate The Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, And Therapeutic Activity Of Ro7009789 (Cd40 Agonist) In Combination With Mpd13280a (Anti-Pd-L1) In Patients With Locally Advanced And/Or Metastatic Solid Tumors; (EUCTR2014-002835-32-DK); [Last Updated: 30 March 2015].	A2
158	EUCTR2014-003231-19-CZ	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study To Investigate The Efficacy And Safety Of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared With Chemotherapy In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Bladder Cancer After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy; (EUCTR2014-003231-19-CZ); [Last Updated: 3 April 2017].	A6
159	EUCTR2014-004684-20-ES	Roche Farma S.A en nombre de F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study Of Mpd13280a (Anti-Pd-L1 Antibody) In Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib In Patients With Untreated advanced Renal Cell Carcinoma; (EUCTR2014-004684-20-ES); [Last Updated: 24 August 2015].	A1
160	EUCTR2014-004697-41-DK	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Early-Phase, Multicenter, Open-Label Study Of The Safety And Pharmacokinetics Of Anti-Pd-L1 Antibody (Mpd13280a) In Pediatric And Young Adult Patients With Previously Treated Solid Tumors; (EUCTR2014-004697-41-DK); [Last Updated: 21 September 2015].	A1
161	EUCTR2014-005017-23-DE	Fondazione Michelangelo - Avanzamento dello studio e cura dei tumori; Neo-Adjuvant study with the PDL1-directed antibody in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab-paclitaxel and carboplatin - NeoTRIPaPDL1; (EUCTR2014-005017-23-DE); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
162	EUCTR2014-005490-37-DE	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study Of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) In Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel For Patients With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer; (EUCTR2014-005490-37-DE); [Last	A1



		Updated: 3 July 2017].	
163	EUCTR2015-000269-30-DE	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Open-Label, Multicohort, Phase Ii Study Of Atezolizumab In Advanced Solid Tumors - Basket; (EUCTR2015-000269-30-DE); [Last Updated: 16 November 2015].	A5
164	EUCTR2015-001112-35-GB	Queen Mary University of London; A phase II study investigating preoperative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder - ABACUS; (EUCTR2015-001112-35-GB); [Last Updated: 18 April 2016].	A1
165	EUCTR2015-004189-27-DE	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase Ii Study Of The Efficacy And Safety Of Trastuzumab Emtansine In Combination With Atezolizumab Or Atezolizumab-Placebo In Patients With Her2-Positive Locally Advanced Or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab And Taxane Based Therapy.; (EUCTR2015-004189-27-DE); [Last Updated: 13 March 2017].	A1
166	EUCTR2015-005097-37-DE	University Hospital Essen; A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma - ImmunoCobiVem; (EUCTR2015-005097-37-DE); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
167	EUCTR2015-005471-24-FR	ARCAGY-GINECO; A randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chemotherapy and bevacizumab - ATALANTE : ATezolizumab and Avastin in LAte recurrence disease; (EUCTR2015-005471-24-FR); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
168	EUCTR2016-000250-35-ES	Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Of Atezolizumab (Anti?Pd-L1 Antibody) In Combination With Gemcitabine/Carboplatin Versus Gemcitabine/Carboplatin Alone In Patients With Untreated Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Are Ineligible For Cisplatin-Based Therapy; (EUCTR2016-000250-35-ES); [Last Updated: 8 August 2016].	A1
169	EUCTR2016-002579-83-ES	Janssen-Cilag International NV; A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab Alone in Subjects with Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - CALLISTO; (EUCTR2016-002579-83-ES); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
170	EUCTR2016-002625-11-GR	F. Hoffman-La Roche Ltd.; An Open Label, Single Arm, Multicenter, Safety Study Of Atezolizumab In Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Or Non-Urothelial Carcinoma Of The Urinary Tract; (EUCTR2016-002625-11-GR); [Last Updated: 9 January 2017].	A5
171	EUCTR2016-003795-49-FR	IFCT; A randomized multicenter, open label, controlled and non-comparative phase II study of anti-PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer (SCLC); (EUCTR2016-003795-49-FR); [Last Updated: 6 February 2017].	A1

172	EUCTR2016-004165-58-GB	Genentech, Inc; A Phase Ii, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Of Moxr0916 In Combination With Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone In Patients With Untreated Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Are Ineligible For Cisplatin-Based Therapy; (EUCTR2016-004165-58-GB); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
173	EUCTR2016-004526-41-BE	Grand hôpital de Charleroi; A Phase Ib/II Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Atezolizumab Combined With Radio-Chemotherapy In A Preoperative Setting For Patients With Localized Rectal Cancer (R-IMMUNE) - R-IMMUNE; (EUCTR2016-004526-41-BE); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
174	EUCTR2016-004744-11-NL	Academic Medical Center; PDL-1 targeting in resectable oesophageal cancer: a phase IB feasibility study of Atezolizumab and chemoradiation (PERFECT) - PERFECT; (EUCTR2016-004744-11-NL); [Last Updated: 13 March 2017].	A1
175	JPRN-JapicCTI-132208	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; Phase I Clinical Study of MPDL3280A in Patients with Advanced Solid Tumors; (JPRN-JapicCTI-132208); [Last Updated: 10 October 2016].	A5
176	JPRN-JapicCTI-142739	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study To Investigate The Efficacy And Safety Of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared With Chemotherapy In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Bladder Cancer After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy [IMvigor211]; (JPRN-JapicCTI-142739); [Last Updated: 9 January 2017].	A6
177	JPRN-JapicCTI-163303	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.; A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin plus Etoposide with or without Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer; (JPRN-JapicCTI-163303); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
178	JPRN-JapicCTI-163325	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.; A Phase I, Open-Label, Multi-Center, Dose-Escalation Study Of Codrituzumab, An Anti-Glypican-3 Monoclonal Antibody, In Combination With Atezolizumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Hepatocellular Carcinoma; (JPRN-JapicCTI-163325); [Last Updated: 16 August 2016].	A1
179	JPRN-JapicCTI-163427	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; Japanese Version Compassionate Use Study Of Atezolizumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy; (JPRN-JapicCTI-163427); [Last Updated: 19 June 2017].	A5
180	JPRN-JapicCTI-173481	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) As Adjuvant Therapy In Patients With Renal Cell Carcinoma At High Risk Of Developing Metastasis Following Nephrectomy; (JPRN-JapicCTI-173481); [Last Updated: 31 January 2017].	A1
181	NCT01375842	Genentech, Inc.; A Phase I, Open Label, Dose Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (MPDL3280A) Administered Intravenously As a Single Agent to Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors or Hematologic Malignancies; (NCT01375842); [Last Updated: 22 May 2017].	A5

182	NCT01633970	Genentech, Inc.; A Study of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (NCT01633970); [Last Updated: 10 July 2017].	A2
183	NCT01656642	Genentech, Inc.; A Phase Ib, Open-Label Study of The Safety and Pharmacology of Atezolizumab (Anti PD-L1 Antibody) Administered in Combination With Vemurafenib or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Patients With BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma; (NCT01656642); [Last Updated: 18 April 2017].	A1
184	NCT01688206	Hoffmann-La Roche; An Open-label, Multi-center, Dose Escalation Phase I Study of Single Agent RO5520985 (Vanucizumab), and in Combination With Atezolizumab, Administered as an Intravenous Infusion in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01688206); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
185	NCT01846416	Genentech, Inc.; A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of MPDL3280A in Patients With PD-L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer; (NCT01846416); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
186	NCT01903993	Hoffmann-La Roche; A Phase II, Open-Label, Multicenter, Randomized Study To Investigate The Efficacy And Safety Of Atezolizumab Compared With Docetaxel In Patients With Non&Amp;#8722;Small Cell Lung Cancer After Platinum Failure [POPLAR]; (NCT01903993); [Last Updated: 27 June 2016].	A1
187	NCT01984242	Hoffmann-La Roche; A Phase II, Randomized Study of Atezolizumab (Anti PD-L1 Antibody) Administered as Monotherapy or in Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma; (NCT01984242); [Last Updated: 5 June 2017].	A1
188	NCT01988896	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered With Cobimetinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01988896); [Last Updated: 22 May 2017].	A2
189	NCT02008227	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum Containing Chemotherapy; (NCT02008227); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
190	NCT02013219	Hoffmann-La Roche; 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; (NCT02013219); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
191	NCT02031458	Hoffmann-La Roche; A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study Of Atezolizumab In Patients With Pd-L1-Positive Locally Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02031458); [Last Updated: 27 June 2016].	A1
192	NCT02091141	Genentech, Inc.; My Pathway: An Open-Label Phase IIa Study Evaluating Trastuzumab/Pertuzumab, Erlotinib, Vemurafenib/Cobimetinib, Vismodegib, Alectinib, and Atezolizumab in Patients Who Have Advanced Solid Tumors With Mutations or	A1

		Gene Expression Abnormalities Predictive of Response to One of These Agents; (NCT02091141); [Last Updated: 10 July 2017].	
193	NCT02108652	Hoffmann-La Roche; A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer; (NCT02108652); [Last Updated: 17 November 2015].	A5
194	NCT02174172	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of The Safety And Pharmacology of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Administered With Ipilimumab, Interferon-Alpha, or Other Immune-Modulating Therapies in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02174172); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
195	NCT02220842	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered With Obinutuzumab in Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma or Atezolizumab Administered With Obinutuzumab or Tazemetostat in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; (NCT02220842); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
196	NCT02298153	Incyte Corporation; A Phase 1 Study of Atezolizumab in Combination With Epacadostat in Subjects With Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Previously Treated Stage IV Urothelial Carcinoma (ECHO-110); (NCT02298153); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
197	NCT02314481	University College, London; Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratour Heterogeneity - DARWIN II; (NCT02314481); [Last Updated: 29 May 2017].	A1
198	NCT02323191	Hoffmann-La Roche; Open-Label, Multicenter, Dose Escalation Phase Ib Study With Expansion Phase to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of RO5509554 (Emactuzumab) and MPDL3280A (Atezolizumab) Administered in Combination in Patients With Advanced Solid Tumors; (NCT02323191); [Last Updated: 8 May 2017].	A2
199	NCT02350673	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib, Open-Label, Multi-Center, Dose Escalation Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of Cergutuzumab Amunaleukin, an Immunocytokine, Which Consists of a Variant of Interleukin 2 (IL 2v), That Targets Carcinoembryonic Antigen (CEA), and Atezolizumab, an Antibody That Targets Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1), Administered Intravenously, in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors; (NCT02350673); [Last Updated: 12 June 2017].	A2
200	NCT02366143	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02366143); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
201	NCT02367781	Hoffmann-La Roche; A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Nab-Paclitaxel for Chemotherapy-Naive Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02367781); [Last Updated: 8 May 2017].	A1

202	NCT02367794	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Paclitaxel or Atezolizumab in Combination With Carboplatin+Nab-Paclitaxel Versus Carboplatin+Nab-Paclitaxel in Chemotherapy-Naive Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02367794); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
203	NCT02400814	University of California, Davis; Pilot Study of MPDL3280A Plus Stereotactic Ablative Radiotherapy (SAR) in Stage IV Non-small Cell Lung Cancer; (NCT02400814); [Last Updated: 27 February 2017].	A1
204	NCT02409342	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) in Combination With Either Pemetrexed or Gemcitabine for PD-L1-Selected, Chemotherapy-Naive Patients With Stage IV Non-Squamous Or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02409342); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
205	NCT02409355	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Gemcitabine+Cisplatin or Carboplatin for PD-L1-Selected, Chemotherapy Naive Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02409355); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
206	NCT02410512	Genentech, Inc.; A Phase Ib, Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of MOXR0916 and Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02410512); [Last Updated: 5 June 2017].	A1
207	NCT02431208	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma (Relapsed/Refractory and Post-Autologous Stem Cell Transplantation); (NCT02431208); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
208	NCT02450331	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Versus Observation as Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma After Surgical Resection; (NCT02450331); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
209	NCT02451423	University of California, San Francisco; A Phase II Study of the Anti-PD-L1 Antibody MPDL3280A in Subjects With Non-metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Bladder; (NCT02451423); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
210	NCT02453984	University Medical Center Groningen; ImmunoPET Imaging With <sup>89</sup> Zr-MPDL3280A in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer, Bladder Cancer or Triple-negative Breast Cancer Prior to MPDL3280A Treatment; (NCT02453984); [Last Updated: 12 June 2017].	A5
211	NCT02463994	University of Michigan Cancer Center; A Pilot Study of MPDL3280A (PD-L1) Antibody Therapy and Hypofractionated Image-guided Radiotherapy (HIGRT) in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02463994); [Last Updated: 3	A1

		April 2017].	
212	NCT02471846	Genentech, Inc.; A Phase Ib, Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacology of GDC-0919 Administered With Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02471846); [Last Updated: 10 July 2017].	A2
213	NCT02478099	University Medical Center Groningen; MPDL3280A Treatment in Patients With Locally Advance or Metastatic Non-small Cell Lung, Bladder and Triple Negative Breast Cancer After Investigational Imaging; (NCT02478099); [Last Updated: 9 January 2017].	A5
214	NCT02486718	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients With Completely Resected Stage IB-IIIa Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02486718); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
215	NCT02495636	Yale University; Phase 2 Study of MPDL3280A Combined With CDX-1401 in NY-ESO 1 (+) IIIB, IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02495636); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
216	NCT02508870	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) Administered Alone or in Combination With Azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndromes; (NCT02508870); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
217	NCT02525757	M.D. Anderson Cancer Center; DETERRED: PD-L1 blockadE To Evaluate the Safety of Lung CancER Therapy Using Carboplatin, Paclitaxel, and Radiation CombinEd With MPDL3280A; (NCT02525757); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
218	NCT02530489	M.D. Anderson Cancer Center; Triple-Negative First-Line Study: Neoadjuvant Trial of Nab-Paclitaxel and MPDL3280A, a Pdl-1 Inhibitor in Patients With Triple Negative Breast Cancer; (NCT02530489); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
219	NCT02543645	Celldex Therapeutics; A Phase I/II, Open Label, Dose-escalation Study of Varlilumab (CDX-1127) in Combination With Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1) in Patients With Advanced Cancer; (NCT02543645); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
220	NCT02589717	Genentech, Inc.; An Open-Label, Multicenter, Expanded Access Program for Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy.; (NCT02589717); [Last Updated: 14 November 2016].	A5
221	NCT02596971	Hoffmann-La Roche; A Phase IB/II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Either Obinutuzumab Plus Bendamustine or Obinutuzumab Plus CHOP in Patients With Follicular Lymphoma or Rituximab Plus CHOP in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma; (NCT02596971); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
222	NCT02599454	University of California, Davis; A Phase I Trial of an Immune Checkpoint Inhibitor Plus Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02599454); [Last Updated: 29 August 2016].	A1
223	NCT02605915	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating the	A1

		Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Trastuzumab Emtansine or With Trastuzumab and Pertuzumab (With and Without Docetaxel) in Patients With HER2-Positive Breast Cancer and Atezolizumab With Doxorubicin and Cyclophosphamide in HER2-Negative Breast Cancer; (NCT02605915); [Last Updated: 3 July 2017].	
224	NCT02609984	Immune Design; A Randomized, Open-Label, Phase 2 Trial of CMB305 (Sequentially Administered LV305 and G305) and Atezolizumab in Patients With Locally Advanced, Relapsed, or Metastatic Sarcoma Expressing NY-ESO-1; (NCT02609984); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
225	NCT02630186	Clovis Oncology, Inc.; A Phase 1b/2 Study of the Safety and Efficacy of Rociletinib (CO-1686) Administered in Combination With MPDL3280A in Patients With Activating EGFR Mutation-positive (EGFRm) Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT02630186); [Last Updated: 30 May 2016].	A1
226	NCT02631577	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib/II Study Evaluating The Safety And Efficacy Of Atezolizumab In Combination With Obinutuzumab Plus Lenalidomide In Patients With Relapsed Or Refractory Follicular Lymphoma; (NCT02631577); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
227	NCT02650713	Hoffmann-La Roche; An Open-Label, Multicenter, Dose Escalation and Expansion Phase Ib Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of RO6958688 in Combination With Atezolizumab in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic CEA-Positive Solid Tumors; (NCT02650713); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
228	NCT02655822	Corvus Pharmaceuticals, Inc.; A Phase 1/1b, Open-Label, Multicenter, Repeat-Dose, Dose-Selection Study of CPI-444 as Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Patients With Selected Incurable Cancers; (NCT02655822); [Last Updated: 9 January 2017].	A2
229	NCT02657434	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Patients Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02657434); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
230	NCT02659384	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; A Phase II Study of the Anti-PDL1 Antibody Atezolizumab, Bevacizumab and Acetylsalicylic Acid to Investigate Safety and Efficacy of This Combination in Recurrent Platinum-resistant Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Adenocarcinoma; (NCT02659384); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
231	NCT02708680	Syndax Pharmaceuticals; A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter Phase 2 Study of Atezolizumab With or Without Entinostat in Patients With Advanced Triple Negative Breast Cancer, With a Phase 1b Lead in Phase; (NCT02708680); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
232	NCT02715531	Hoffmann-La Roche; An Open-Label, Multicenter Phase Ib Study of The Safety and Tolerability of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Administered in Combination With Bevacizumab and/or Other Treatments in Patients With Solid Tumors; (NCT02715531); [Last	A1

		Updated: 3 July 2017].	
233	NCT02716038	Columbia University; A Single-arm, Phase II Study of Neoadjuvant MPDL3280A, Nab-paclitaxel and Carboplatin (MAC) in Resectable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT02716038); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
234	NCT02724878	Dana-Farber Cancer Institute; Phase II Study of Atezolizumab + Bevacizumab in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma; (NCT02724878); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
235	NCT02729896	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib/II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Obinutuzumab in Combination With Atezolizumab Plus Polatuzumab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma and Rituximab in Combination With Atezolizumab Plus Polatuzumab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; (NCT02729896); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
236	NCT02748889	Giuseppe Giaccone; An Open Label, Randomized Phase I/II Trial of Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer; (NCT02748889); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
237	NCT02763579	Hoffmann-La Roche; A Phase I/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer; (NCT02763579); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
238	NCT02784483	Yale University; Pilot Study Of Anti-Programmed Death Ligand-1 (Anti-PD-L1, Atezolizumab) In Asymptomatic Myeloma; (NCT02784483); [Last Updated: 12 December 2016].	A1
239	NCT02788279	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Three-Arm, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab and Atezolizumab Monotherapy vs. Regorafenib in Patients With Previously Treated Unresectable Locally Advanced or Metastatic Colorectal Adenocarcinoma; (NCT02788279); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
240	NCT02792192	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib/II, Open-Label Study Of The Safety And Pharmacology Of Atezolizumab Administered With Or Without Bacille Calmette-Guérin In Patients With High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer; (NCT02792192); [Last Updated: 29 May 2017].	A1
241	NCT02794571	Genentech, Inc.; A Phase Ia/Ib Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of MTIG7192A as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Tumors; (NCT02794571); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
242	NCT02813785	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy [IMpower210]; (NCT02813785); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
243	NCT02814669	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib, Open-Label Study of the Safety and Tolerability of Atezolizumab in Combination With Radium-223 Dichloride in Patients With Castrate-Resistant Prostate Cancer Who	A1



		Have Progressed Following Treatment With an Androgen Pathway Inhibitor; (NCT02814669); [Last Updated: 3 July 2017].	
244	NCT02825940	Hoffmann-La Roche; A Phase I, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics and Safety of Atezolizumab Administered Intravenously as a Single Agent to Chinese Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02825940); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
245	NCT02839707	National Cancer Institute (NCI); A Randomized, Phase II/III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin and CTEP-Supplied Atezolizumab Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin/Bevacizumab and CTEP-Supplied Atezolizumab Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin/Bevacizumab in Platinum Resistant Ovarian Cancer; (NCT02839707); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
246	NCT02844816	National Cancer Institute (NCI); Phase II Trial of Atezolizumab in BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer; (NCT02844816); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
247	NCT02846623	M.D. Anderson Cancer Center; Atezolizumab (PD-L1 mAb) in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib for Patients With Relapsed, Refractory or High-Risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL); (NCT02846623); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
248	NCT02848651	Genentech, Inc.; A Phase II Single-arm Study of Atezolizumab Monotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: Clinical Evaluation of Novel Blood-based Diagnostics; (NCT02848651); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
249	NCT02849496	National Cancer Institute (NCI); A Phase II Multiple-Arm, Open-Label, Randomized Study of PARP Inhibition (Veliparib; ABT-888) and Anti-PD-L1 Therapy (Atezolizumab; MPDL3280A) Either Alone or in Combination in Homologous DNA Repair (HDR) Deficient Triple Negative Breast Cancer (TNBC); (NCT02849496); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
250	NCT02862275	National Cancer Institute (NCI); A Pilot Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Following Adoptive Cell Transfer in Active Hematologic or Solid Tumor Malignancies; (NCT02862275); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
251	NCT02873195	Academic and Community Cancer Research United; BACCI: A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Capecitabine Bevacizumab Plus Atezolizumab Versus Capecitabine Bevacizumab Plus Placebo in Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer; (NCT02873195); [Last Updated: 3 April 2017].	A1
252	NCT02876224	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Cobimetinib In Combination With Bevacizumab and Immunotherapy When Administered in Patients With Gastrointestinal and Other Tumors; (NCT02876224); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
253	NCT02883062	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer (TNBC); (NCT02883062); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
254	NCT02891824	ARCAGY/ GINECO GROUP; A Randomized, Double-blinded, Phase III Study of Atezolizumab Versus Placebo in Patients With Late Relapse of Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer Treated by Platinum-based Chemotherapy and Bevacizumab;	A1

		(NCT02891824); [Last Updated: 6 February 2017].	
255	NCT02892318	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study Evaluating the Safety and Pharmacology of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Administered in Combination With Immunomodulatory Agents in Patients With Acute Myeloid Leukemia; (NCT02892318); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
256	NCT02902029	University Hospital, Essen; A Phase II, Open-label, Randomized-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of a Sequencing Schedule of Cobimetinib Plus Vemurafenib Followed by Immunotherapy With an Anti- PD-L1 Antibody Atezolizumab for the Treatment in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma; (NCT02902029); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
257	NCT02908672	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated BRAFV600 Mutation-Positive Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma; (NCT02908672); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
258	NCT02912559	National Cancer Institute (NCI); Randomized Trial of FOLFOX Alone or Combined With Atezolizumab as Adjuvant Therapy for Patients With Stage III Colon Cancer and Deficient DNA Mismatch Repair or Microsatellite Instability; (NCT02912559); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
259	NCT02914470	The Netherlands Cancer Institute; A Phase Ib to Assess the Safety and Tolerability of Carboplatin-cyclophosphamide Combined With Atezolizumab, an Antibody That Targets Programmed Death Ligand 1 (PD-L1), in Patients With Advanced Breast Cancer and Gynaecologic Cancer; (NCT02914470); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
260	NCT02921269	National Cancer Institute (NCI); A Phase 2 Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Bevacizumab in Patients With Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer; (NCT02921269); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
261	NCT02926833	Kite Pharma, Inc.; A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); (NCT02926833); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
262	NCT02927301	Genentech, Inc.; A Phase II, Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Patients With Stage IB, II, or IIIA Resectable and Untreated Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02927301); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
263	NCT02928406	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract; (NCT02928406); [Last Updated: 3 July 2017].	A5
264	NCT02935361	University of Southern California; A Phase I/II Multicenter Study Combining Guadecitabine, a DNA Methyltransferase Inhibitor, With Atezolizumab, an Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Intermediate or High-Risk Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic Leukemia; (NCT02935361); [Last Updated: 6 February 2017].	A1

265	NCT02982694	Vall d'Hebron Institute of Oncology; A Phase II Open-label Study With the Anti-PD-L1 Atezolizumab Monoclonal Antibody in Combination With Bevacizumab in Patients With Advanced Chemotherapy Resistant Colorectal Cancer and MSI-like Molecular Signature; (NCT02982694); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
266	NCT02989584	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; A Pilot Safety Study and Single Arm Phase II Study of Gemcitabine and Cisplatin With Atezolizumab (MPDL3280A) in Patients With Metastatic and Muscle Invasive Bladder Cancer, Respectively; (NCT02989584); [Last Updated: 22 May 2017].	A2
267	NCT02992912	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris; A Phase II Study to Assess the Efficacy of the Anti-PD-L1 Antibody Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in Patients With Metastatic Tumours; (NCT02992912); [Last Updated: 29 May 2017].	A1
268	NCT02994576	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris; 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); (NCT02994576); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
269	NCT02997228	National Cancer Institute (NCI); Colorectal Cancer Metastatic MSI-High Immuno-Therapy (COMMIT) Study: A Randomized Phase III Study of mFOLFOX6/Bevacizumab Combination Chemotherapy With or Without Atezolizumab or Atezolizumab Monotherapy in the First-Line Treatment of Patients With Microsatellite Instability-High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer; (NCT02997228); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
270	NCT03007719	Lawrence Fong; Functional Imaging of T-cell Activation With [18F]F-AraG in Bladder Cancer Patients Receiving Neoadjuvant or Standard of Care Atezolizumab; (NCT03007719); [Last Updated: 18 April 2017].	A1
271	NCT03013218	Alexo Therapeutics, Inc.; A Phase 1, Dose Escalation Study of ALX148 in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphoma; (NCT03013218); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
272	NCT03014648	University of Pittsburgh; A Phase II Clinical Trial Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Patients Previously Treated With PD-1-directed Therapy; (NCT03014648); [Last Updated: 16 January 2017].	A1
273	NCT03016312	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of, Ineligibility for, or Refusal of a Taxane Regimen; (NCT03016312); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
274	NCT03024216	University of Hawaii; Phase Ib Study Assessing Different Sequencing Regimens of Atezolizumab (Anti-PD-L1) and Sipuleucel-T in Patients Who Have Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer; (NCT03024216); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
275	NCT03024437	Roberto Pili; A Phase I/II Study to Evaluate the Safety, Pharmacodynamics and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Entinostat and Bevacizumab in Patients With Advanced Renal	A1

		Cell Carcinoma; (NCT03024437); [Last Updated: 19 June 2017].	
276	NCT03024996	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) as Adjuvant Therapy in Patients With Renal Cell Carcinoma at High Risk of Developing Metastasis Following Nephrectomy; (NCT03024996); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
277	NCT03038100	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Multicenter, Randomized, Study of Atezolizumab Versus Placebo Administered in Combination With Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab to Patients With Newly-Diagnosed Stage III or Stage IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer; (NCT03038100); [Last Updated: 18 April 2017].	A1
278	NCT03041311	G1 Therapeutics, Inc.; Phase 2 Study of Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib in Patients With Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer; (NCT03041311); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
279	NCT03059667	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique; A Randomized Non-comparative Phase II Study of Anti-PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or Chemotherapy as Second-line Therapy in Patients With Small Cell Lung Cancer (SCLC); (NCT03059667); [Last Updated: 21 March 2017].	A1
280	NCT03063762	Hoffmann-La Roche; An Open-Label, Multi-Center, Randomized, Dose-Escalation, Phase 1b Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Therapeutic Activity of RO6874281, in Combination With Atezolizumab ± Bevacizumab, Following Obinutuzumab Pre-Treatment, in Patients With Unresectable Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma; (NCT03063762); [Last Updated: 12 June 2017].	A1
281	NCT03073525	Gradalis, Inc.; A Randomized, Intra-patient Crossover, Safety, Biomarker and Anti-Tumor Activity Assessment of the Combination of Atezolizumab and Vigil in Patients With Advanced Gynecological Cancers; (NCT03073525); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
282	NCT03074513	M.D. Anderson Cancer Center; A Phase II, Single-Arm Open-Label Study Of The Combination Of Atezolizumab And Bevacizumab In Rare Solid Tumors; (NCT03074513); [Last Updated: 5 June 2017].	A1
283	NCT03087864	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA); PDL-1 Targeting in Resectable Oesophageal Cancer: a Phase II Feasibility Study of Atezolizumab and Chemoradiation.; (NCT03087864); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
284	NCT03093922	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Atezolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin As First-Line Treatment in Metastatic Urothelial Cancer: A Multicenter Randomized Phase II Study of Two Alternative Dosing Schedules; (NCT03093922); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
285	NCT03101280	Hoffmann-La Roche; A Phase IB Combination Study of Rucaparib (CO-338) and Atezolizumab (MPDL3280A) in Participants With Solid Tumors and Advanced Gynecologic Cancers, With a Focus on Ovarian Cancer; (NCT03101280); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
286	NCT03102242	Alliance Foundation Trials, LLC.; Phase II Trial of Induction Immunotherapy With Atezolizumab for Patients With Unresectable Stage IIIA and IIIB NSCLC Eligible for Chemoradiotherapy With Curative Intent.; (NCT03102242); [Last Updated: 29 May 2017].	A1

287	NCT03108131	M.D. Anderson Cancer Center; A Phase II, Open-label, Single-arm, Multi-cohort, Proof-of-principle Study to Investigate the Efficacy of Cobimetinib and Atezolizumab in Advanced Rare Tumors; (NCT03108131); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
288	NCT03115801	Weill Medical College of Cornell University; A Phase II Randomized Controlled Trial of Programmed Death -1/Programmed Death Ligand-1(PD-1/PDL-1) Axis Blockade Versus PD-1/PDL-1 Axis Blockade Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary (Renal/Urothelial) Malignancies; (NCT03115801); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
289	NCT03120676	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; A Phase II Study of Atezolizumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma; (NCT03120676); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
290	NCT03123055	BioClin Therapeutics, Inc.; A Multi-Center, Single-Arm, Open-Label Phase 1b Study of a Novel FGFR3 Inhibitor (B-701) Combined With Atezolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Have Progressed Following Platinum-based Chemotherapy; (NCT03123055); [Last Updated: 8 May 2017].	A2
291	NCT03125902	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Multicenter, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination With Paclitaxel Compared With Placebo With Paclitaxel for Patients With Previously Untreated Inoperable Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer; (NCT03125902); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
292	NCT03125928	Fox Chase Cancer Center; Single Arm, Phase IIA Clinical Trial Assessing The Safety And Efficacy of Atezolizumab in Combination With Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer; (NCT03125928); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
293	NCT03127007	Grand Hôpital de Charleroi; A Phase Ib/II Study to Evaluate Safety and Efficacy of Atezolizumab Combined With Radio-chemotherapy in a Preoperative Setting for Patients With Localized Rectal Cancer; (NCT03127007); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
294	NCT03133390	New York University School of Medicine; A Randomized Phase II Trial of Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Cisplatin-ineligible Patients With Advanced/Unresectable Urothelial Cancer; (NCT03133390); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
295	NCT03138889	Nektar Therapeutics; A Phase 1b, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety and Preliminary Efficacy of NKTR 214 and Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT03138889); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
296	NCT03141684	National Cancer Institute (NCI); A Phase 2 Study of Anti-PD-L1 Antibody (Atezolizumab) in Alveolar Soft Part Sarcoma; (NCT03141684); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
297	NCT03147040	The Netherlands Cancer Institute; AssessinG Efficacy of Carboplatin and ATezOlizumab in Metastatic Lobular Breast Cancer: GELATO-trial; (NCT03147040); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
298	NCT03148418	Hoffmann-La Roche; An Open-Label, Multicenter Extension Study in Patients Previously Enrolled in a Genentech- and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd-Sponsored Atezolizumab Study; (NCT03148418);	A5

		[Last Updated: 10 July 2017].	
299	NCT03154827	BioLineRx, Ltd.; A Phase Ib/II, Multicenter, Single Arm, Open-Label Study, To Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of the BL-8040 and Atezolizumab Combination for Maintenance Treatment in Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are 60 Years or Older - The BATTLE Study; (NCT03154827); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
300	NCT03158389	University Hospital Heidelberg; Umbrella Protocol for Phase I/IIa Trials of Molecularly Matched Targeted Therapies Plus Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Without MGMT Promoter Methylation: NCT Neuro Master Match - N <sup>2</sup> M <sup>2</sup> (NOA-18); (NCT03158389); [Last Updated: 29 May 2017].	A1
301	NCT03164993	Oslo University Hospital; ALICE: A Randomized Placebo-controlled Phase II Study Evaluating Atezolizumab Combined With Immunogenic Chemotherapy in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer; (NCT03164993); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
302	NCT03170960	Exelixis; A Phase 1b Dose-Escalation Study of Cabozantinib (XL184) Administered in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT03170960); [Last Updated: 12 June 2017].	A2
303	NCT03174197	M.D. Anderson Cancer Center; Phase I/II Study to Evaluate the Safety and Clinical Efficacy of Atezolizumab (aPDL1) in Combination With Temozolomide and Radiation in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM); (NCT03174197); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
304	NCT03175432	M.D. Anderson Cancer Center; Phase II Study of BEvacizumab in Combination With ATEzolizumab in Patients With Untreated Melanoma Brain Metastases (BEAT-MBM); (NCT03175432); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
305	NCT03178552	Hoffmann-La Roche; A Phase II/III Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Actionable Somatic Mutations Detected in Blood (B-FAST: Blood-First Assay Screening Trial); (NCT03178552); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
306	NCT03178851	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study Evaluating Cobimetinib Plus Atezolizumab in Patients With Advanced BRAF V600 Wild-Type Melanoma Who Have Progressed During or After Treatment With Anti-PD-1 Therapy; (NCT03178851); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
307	NCT03179943	Fox Chase Cancer Center; GU-114: Overcoming Atezolizumab Resistance With Epigenetic Therapy in Urothelial Cancer; (NCT03179943); [Last Updated: 19 June 2017].	A2
308	NCT03181100	M.D. Anderson Cancer Center; Atezolizumab Combinations With Chemotherapy for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinomas; (NCT03181100); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
309	NCT03191786	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Patients With Treatment Naïve Advanced or Recurrent (Stage IIIb Not Amenable for Multimodality Treatment) or Metastatic (Stage IV) Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuited for Platinum-	A1

		Containing Therapy; (NCT03191786); [Last Updated: 3 July 2017].	
310	NCT03193190	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (Morpheus-Pancreatic Cancer); (NCT03193190); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
311	NCT03197935	Hoffmann-La Roche; A Phase III Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Neoadjuvant Anthracycline/Nab-Paclitaxel-Based Chemotherapy Compared With Placebo and Chemotherapy in Patients With Primary Invasive Triple-Negative Breast Cancer; (NCT03197935); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
312	NCT03201458	National Cancer Institute (NCI); A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab in Combination With Cobimetinib Versus Atezolizumab Monotherapy in Participants With Unresectable Cholangiocarcinoma; (NCT03201458); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
313	NCT03202316	M.D. Anderson Cancer Center; A Phase II Study of Triple Combination of Atezolizumab + Cobimetinib + Eribulin (ACE) in Patients With Chemotherapy Resistant Metastatic Inflammatory Breast Cancer; (NCT03202316); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
314	NCT03206047	National Cancer Institute (NCI); A Randomized Phase 2 Trial of Atezolizumab (MPDL3280A), SGI-110 and CDX-1401 Vaccine in Recurrent Ovarian Cancer; (NCT03206047); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
315	NCT03206203	Vanderbilt-Ingram Cancer Center; A Phase II Trial of Atezolizumab (Anti-PDL1) With Carboplatin in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer; (NCT03206203); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
316	NCT03208712	University of Michigan Cancer Center; Pilot Trial of Radium-223 and Atezolizumab in Patients With Urothelial Carcinoma With Bone Metastases Who Have Had Disease Progression After Platinum-Based Chemotherapy; (NCT03208712); [Last Updated: 10 July 2017].	A2
317	PER-027-15	F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase III, Open-Label, Randomized Study Of Mpd13280a (Anti-Pd-L1 Antibody) In Combination With Carboplatin + Paclitaxel With Or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab In Chemotherapy Naïve Patients With Stage Iv Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (Per-027-15); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
318	PER-028-15	II; (PER-028-15); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
EU-CTR			
319	2011-001422-23	Genentech Inc; A Phase I, Open Label, Dose Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Mpd13280a) Administered Intravenously as a Single Agent to Patients with Locally Advanced or Metasta; (2011-001422-23, PCD4989g)	A5
320	2013-000177-69	Genentech Inc.; A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of Mpd13280a in Patients with Pd-L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (2013-000177-69, GO28625)	A1

321	2013-001142-34	F. Hoffmann-La Roche. Ltd.; A Phase II, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mpd13280a (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer A; (2013-001142-34, GO28753)	A1
322	2013-001484-23	BOOG Study Center; Biomarker discovery randomized phase IIb trial with carboplatin-cyclophosphamide versus Paclitaxel with or without atezolizumab as first-line treatment in advanced triple negative Breast cancer (Tr; (2013-001484-23, Triple-B)	A1
323	2013-003167-58	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase II, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Administered as Monotherapy or in Combination with Bevacizumab Versus Sunitinib in Patients with Untreated Advanced Renal Cell Car; (2013-003167-58, WO29074)	A1
324	2013-003330-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of Mpd13280a in Patients with Pd L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (2013-003330-32, GO28754)	A1
325	2013-003331-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Can; (2013-003331-30, GO28915)	A1
326	2013-005486-39	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of Mpd13280a in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer; (2013-005486-39, GO29293)	A5
327	2014-001017-61	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Multi-Centre Randomised Clinical Trial of Biomarker-Driven Maintenance Treatment for First-Line Metastatic Colorectal Cancer (Modul); (2014-001017-61, MO29112)	A1
328	2014-002230-32	F. Hoffman-La Roche Ltd. realizado en España por Roche Farma S.A.; A Multistage, Phase II, Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib in Combination with Paclitaxel as First-Line Treatment for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer; (2014-002230-32, WO29479)	A1
329	2014-002835-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation Phase Ib Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Therapeutic Activity of Ro7009789 (Cd40 Agonist) in Combination Wi; (2014-002835-32, BP29392)	A2
330	2014-003083-21	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) in Combination with Either Pemetrexed or Gemcitabine For; (2014-003083-21, GO29431)	A1
331	2014-003106-33	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Mpd13280a (Anti-PdL1 Antibody) Compared with Gemcitabine+Cisplatin or Carboplatin for Pd-L1-Selected, Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Squamou; (2014-003106-33, GO29432)	A1
332	2014-003205-15	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Best Supportive Care	A1



		Following Adjuvant Cisplatin-Based Chemoth; (2014-003205-15, GO29527)	
333	2014-003206-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Nab-Paclitaxel for Chemot; (2014-003206-32, GO29537)	A1
334	2014-003207-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Paclitaxel with or without Bevacizumab Compared with Carboplatin+Paclitaxe; (2014-003207-30, GO29436)	A1
335	2014-003208-59	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Mpd13280a (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin - Paclitaxel or Mpd13280a in Combination; (2014-003208-59, GO29437)	A1
336	2014-003231-19	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Chemotherapy in Patients with Locally Advanced or M; (2014-003231-19, GO29294)	A6
337	2014-004684-20	Roche Farma S.A en nombre de F. Hoffmann-La Roche LTD; A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (Anti-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATEDADVANCED RENAL CELL CARCINOMA; (2014-004684-20, WO29637)	A1
338	2014-004697-41	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Early-Phase, Multicenter, Open-Label Study of the Safety and Pharmacokinetics of Anti-Pd-L1 Antibody (Mpd13280a) in Pediatric and Young Adult Patients with Previously Treated Solid Tumors; (2014-004697-41, GO29664)	A1
339	2014-005017-23	Fondazione Michelangelo - Avanzamento dello studio e cura dei tumori; Neo-Adjuvant study with the PDL1-directed antibody in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab-paclitaxel and carboplatin; (2014-005017-23, FM-14-B02)	A1
340	2014-005490-37	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Nab-Paclitaxel Compared with Placebo with Nab-Paclitaxel for Patients with P; (2014-005490-37, WO29522)	A1
341	2014-005603-25	Roche Farma S.A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study of Mpd13280a (Anti-Pd-L1 Antibody) Versus Observation as Adjuvant Therapy in Patients with Pd-L1-Selected, High Risk Muscle Invasive Bladder C; (2014-005603-25, WO29636)	A1
342	2015-000269-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Open-Label, Multicohort, Phase II Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors; (2015-000269-30, MO29518)	A5
343	2015-000907-19	University Medical Center Groningen; MPDL3280A treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung, bladder and triple negative breast cancer after investigational	A5

		imaging'; (2015-000907-19, ML29755)	
344	2015-001112-35	Queen Mary University of London; A phase II study investigating preoperative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder; (2015-001112-35, 010463QM)	A1
345	2015-002467-42	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of Atezolizumab in combination with obinutuzumab plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma; (2015-002467-42, BO29562)	A1
346	2015-003605-42	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti?Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin or Cisplatin+Pemetrexed Compared with Carboplatin or Cisplatin+Pemetrexed; (2015-003605-42, GO29438)	A1
347	2015-004189-27	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination with Atezolizumab or Atezolizumab-Placebo in Patients W; (2015-004189-27, WO30085)	A1
348	2015-004601-17	European Organisation For Research and Treatment of Cancer (EORTC); A phase II study of the anti-PDL1 antibody atezolizumab, bevacizumab and acetylsalicylic acid to investigate safety and efficacy of this combination in recurrent platinum-resistant ovarian, fallopi; (2015-004601-17, 1508-GCG)	A1
349	2015-004845-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and ritu; (2015-004845-25, BO29561)	A1
350	2015-004861-97	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase I/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide with or without Atezolizumab (Antipd-L1 Antibody) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Ce; (2015-004861-97, GO30081)	A1
351	2015-005007-86	Kite EU B.V.; A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1); (2015-005007-86)	A1
352	2015-005097-37	University Hospital Essen; A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti; (2015-005097-37, ImmunoCobiVem_2015)	A1
353	2015-005471-24	Arcagy-Gineco; A randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chem; (2015-005471-24, GINECO-OV236b)	A1
354	2016-000202-11	F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase III, open-label, multicenter, three-arm, randomized study to investigate the efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in patients wi; (2016-000202-11, GO30182)	A1
355	2016-000250-35	Roche Farma S.A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Atezolizumab (Anti?Pd-L1 Antibody) in Combination with Gemcitabine/Carboplatin Versus Gemcitabine/Carboplatin Alone I; (2016-000250-35, WO30070)	A1

356	2016-001881-27	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma at high risk of developi; (2016-001881-27, WO39210)	A1
357	2016-002482-54	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase III, Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated Brafv600 M; (2016-002482-54, CO39262)	A1
358	2016-002579-83	Janssen-Cilag International NV; A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab Alone in Subjects with Previously Treated Advanced or Metastatic N; (2016-002579-83, 54767414LUC2001)	A1
359	2016-002625-11	F. Hoffman-La Roche Ltd.; An Open Label, Single Arm, Multicenter, Safety Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract; (2016-002625-11, MO29983)	A5
360	2016-003092-22	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase III, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate; (2016-003092-22, CO39385)	A1
361	2016-003795-49	Ifct; A randomized multicenter, open label, controlled and non-comparative phase II study of anti-PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung can; (2016-003795-49, IFCT-1603)	A1
362	2016-004024-29	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Multicenter, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Paclitaxel Compared with Placebo with Paclitaxel for Patients; (2016-004024-29, MO39196)	A1
363	2016-004165-58	Genentech Inc; A Phase II, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Moxr0916 in Combination with Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone in Patients with Untreated Locally Advanced or Me; (2016-004165-58, GO39590)	A1
364	2016-004526-41	Grand hôpital de CharleroiIIIb/III(R-IMMUNE); (2016-004526-41, ONCOGHdC2015-02)	A1
365	2016-004744-11	Academic Medical Center; PDL-1 targeting in resectable oesophageal cancer: a phase IB feasibility study of Atezolizumab and chemoradiation (PERFECT); (2016-004744-11, PERFECT)	A1
366	2017-000358-20	G1 Therapeutics; Phase 2 Study of Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer; (2017-000358-20, G1T28-05)	A1
PharmNet.Bund			
367	2013-001142-34	F. Hoffmann-La Roche. Ltd.; A Phase II, Open Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non Small Cell Lung Cancer after Platinum Failure; (2013-001142-34)	A1
368	2013-003167-58	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase II, Randomized Study of	A1

		Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Administered as Monotherapy or in Combination with Bevacizumab Versus Sunitinib in Patients with Untreated Advanced Renal Cellcarcinoma; (2013-003167-58)	
369	2013-003330-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase II, Multicenter, Single Arm Study of Mpd13280a in Patients with Pd L1 Positive Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer; (2013-003330-32)	A1
370	2013-003331-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Open Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non Small Cell Lung Cancer after Failure with Platinum Containing Chemotherapy; (2013-003331-30)	A1
371	2013-005486-39	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase II, Multicenter, Single Arm Study of Mpd13280a in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelialbladder Cancer; (2013-005486-39)	A5
372	2014-001017-61	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Multi Centre Randomised Clinical Trial of Biomarker Driven Maintenance Treatment for First Line Metastatic Colorectal Cancer (Modul); (2014-001017-61)	A1
373	2014-003083-21	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Open Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Compared with a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) in Combination with Either Pemetrexed or Gemcitabine Forpd L1 Selected, Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Non Squamous or Squamous Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003083-21)	A1
374	2014-003106-33	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Open Label, Randomized Study of Mpd13280a (Anti Pdl1 Antibody) Compared with Gemcitabine+Cisplatin or Carboplatinfor Pd L1 Selected, Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Squamous Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003106-33)	A1
375	2014-003205-15	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Open Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Compared with Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin Based Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage Ib IIIa Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003205-15)	A1
376	2014-003206-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Multicenter, Randomized, Open Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti Pd L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Nab Paclitaxel for Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Non Squamous Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003206-32)	A1
377	2014-003207-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Open Label, Randomized Study of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti Pd L1 Antibody) in Combination with Carboplatin + Paclitaxel with or without Bevacizumab Compared with Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Chemotherapy Naïve Patients with Stage Iv Non Squamous Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003207-30)	A1
378	2014-003208-59	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Open Label, Multicenter, Randomized Studyevaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti Pd L1 Antibody) in Combination Withcarboplatin+Paclitaxel or Atezolizumab in Combination Withcarboplatin+Nab Paclitaxel Versuscarboplatin+Nab Paclitaxel in	A1

		Chemotherapy Naive Patients with Stage IV Squamous Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003208-59)	
379	2014-003231-19	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Open Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti PD L1 Antibody) Compared with Chemotherapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer after Failure with Platinum Containing Chemotherapy; (2014-003231-19)	A6
380	2014-004684-20	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Open Label, Randomized Study Of Atezolizumab (Anti PD L1 Antibody) In Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib In Patients With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma; (2014-004684-20)	A1
381	2014-004697-41	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Early Phase, Multicenter, Open Label Study of the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Mpd13280a) in Pediatric and Young Adult Patients with Previously Treated Solid Tumors; (2014-004697-41)	A1
382	2014-005017-23	Fondazione Michelangelo Avanzamento dello studio e cura dei tumori; Neo Adjuvant study with the PDL1 directed antibody in Triple Negative, Early High Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab paclitaxel and carboplatin; (2014-005017-23)	A1
383	2014-005490-37	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo Controlled Study of Atezolizumab (Anti PD L1 Antibody) in Combination with Nab Paclitaxel Compared with Placebo with Nab Paclitaxel for Patients with Previously Untreated Metastatic Triple Negative Breast Cancer; (2014-005490-37)	A1
384	2014-005603-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase III, Open Label, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti PD L1 Antibody) Versus Observation as Adjuvant Therapy in Patients with High Risk Muscle Invasive Urothelial Carcinoma after Surgical Resection; (2014-005603-25)	A1
385	2015-000269-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Open Label, Multicohort, Phase II Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors; (2015-000269-30)	A5
386	2015-001112-35	Queen Mary University of London; A phase II study investigating preoperative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder; (2015-001112-35)	A1
387	2015-004189-27	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Randomized, Multicenter, Double Blind, Placebo Controlled Phase II Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination with Atezolizumab or Atezolizumab Placebo in Patients with Her2 Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab and Taxane Based Therapy; (2015-004189-27)	A1
388	2015-004845-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and rituximab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma; (2015-004845-25)	A1
389	2015-004861-97	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase I/III, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide with or without Atezolizumab (Anti PD L1 Antibody) in Patients with	A1

		Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer; (2015-004861-97)	
390	2015-005007-86	Kite Pharma Inc.; A Phase 1/2 Multi Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA 1); (2015-005007-86)	A1
391	2015-005097-37	University Hospital Essen; A phase II, multicenter, open label, randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti PD L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma Multizentrische, offene, randomisierte, klinische Prüfung der Phase II zur Bestimmung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer sequentiellen Therapie mit Cobimetinib plus Vemurafenib gefolgt von einer Immuntherapie mit dem PD L1 Antikörper Atezolizumab zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom mit BRAFV600 Mutation; (2015-005097-37)	A1
392	2016-000202-11	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase III, open label, multicenter, three arm, randomized study to investigate the efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in patients with previously treated unresectable locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma; (2016-000202-11)	A1
393	2016-002482-54	F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase III, Double Blinded, Randomized, Placebo Controlled Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated Brafv600 Mutation Positive Patients with Metastatic or Unresectable Locally Advanced Melanoma; (2016-002482-54)	A1
394	2016-002625-11	F. Hoffman-La Roche Ltd.; An Open Label, Single Arm, Multicenter, Safety Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract; (2016-002625-11)	A5
395	2016-003092-22	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase III, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) in Combination with Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer after Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of, Ineligibility for, or Refusal of a Taxane Regimen; (2016-003092-22)	A1

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

#### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-83 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-83 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMvigor211

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Ziel</u></p> <p>Beurteilung der Wirksamkeit von Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, das während oder nach einer platinhaltigen Therapie fortgeschritten war.</p> <p>Die folgende <u>Nullhypothese</u> wurde überprüft: Atezolizumab verlängert bei den oben genannten Patienten das Gesamtüberleben verglichen mit einer Chemotherapie nicht. Zur Hypothesentestung wurde ein hierarchisches Modell eingesetzt.</p> <p><u>Sekundäre Ziele</u></p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G) hinsichtlich des ORR, PFS und des DOR, jeweils bewertet durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1</p> <p><u>Verträglichkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verträglichkeit von Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie</li> <li>- Auftreten von Antikörpern gegenüber Atezolizumab sowie Analyse möglicher Korrelationen</li> </ul> <p>Darüber hinaus waren Ziele hinsichtlich der Pharmakokinetik von Atezolizumab, patientenberichteter Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-3L) sowie weitere explorative Ziele im Prüfplan definiert.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, offene, zweiarmlige, randomisierte, kontrollierte Parallelgruppen-Studie der Phase III. Patienten wurden den beiden Studienarmen im Verhältnis von 1:1 mittels einer permutierten Block-Randomisierung zugeteilt.



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Zu Beginn der Studie waren Version 1 und Version 2 (europäische Länder) des Studienprotokolls vom 05. September 2014 bzw. 14. Januar 2015 in Kraft. Im weiteren Studienverlauf wurde das Protokoll wie folgt modifiziert (wesentliche Änderungen):</p> <p><u>Protokoll Version 2, 14.02.2015 und Version 3, 26.03.2015:</u></p> <p>Die Änderungen der Version 2 waren auf die EU beschränkt und wurden mit Version 3 global umgesetzt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erfordernis eines Tuberkulosescreenings vor Studieneinschluss</li> <li>- Klarstellung, dass die Wahl des spezifischen Chemotherapeutikums bei randomisierten Patienten der Kontrollgruppe dem Prüfarzt obliegt (vor der Randomisierung, Version 1 des Protokolls)</li> <li>- Definition einer zusätzlichen, immunhistochemisch charakterisierten Analyse-Population (PD-L1 IC1/2/3) zur Analyse des primären Endpunkts und sekundärer Wirksamkeitsepunkte und daraus folgende Änderungen (siehe Item 6b)</li> <li>- Klarstellung eines Einschlusskriteriums: Fortschreiten der Erkrankung während oder nach allen vorherigen Regimen</li> <li>- Zusätzliches Ausschlusskriterium: Serumalbumin &lt;2,5 g/dl</li> <li>- Änderung der Anfangsdosis von Vinflunin: 280 mg/m<sup>2</sup> bei Patienten mit ECOG-PS 1 oder vorheriger Bestrahlung des Beckenbereichs</li> <li>- Klarstellung, dass die modifizierten RECIST-Kriterien nur den Atezolizumab-Arm betreffen</li> <li>- Änderung des UE-Berichtszeitraums: Von 30 auf 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikationen auch bei Beginn einer nicht protokollkonformen onkologischen Therapie</li> <li>- Durch UE bedingtes Aussetzen der Behandlung über 42 anstatt 105 Tage nach der letzten Atezolizumab-Dosis; in der Regel keine Weiterbehandlung, wenn die Therapie mit Atezolizumab UE-bedingt über mehr als 42 Tage (zuvor 105 Tage) unterbrochen wurde</li> </ul> <p><u>Protokoll Version 4, 21.09.2016:</u></p> <p>Der Anteil der mit einem Taxan behandelten Patienten der Kontrollgruppe wurde auf 40% beschränkt, um Subgruppenanalysen zu ermöglichen (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)). Alle jenseits dieser Grenze randomisierten Patienten der Kontrollgruppe sollten Vinflunin</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erhalten.</p> <p>Erweiterung der Einschlusskriterien bei Patienten mit Kleinhirnmastasen und Spezifizierung der krebstypischen sowie Ausschlusskriterien hinsichtlich Autoimmunerkrankungen bei Patienten der Atezolizumab-Gruppe.</p> <p>Hinweis, dass Atezolizumab aufgrund seiner Wirkungsweise in Kombination mit Immunmodulatoren in seltenen Fällen eine systemische Immunaktivierung auslösen könnte; Empfehlungen zur frühzeitigen Diagnose und Handhabung derartiger Reaktionen.</p> <p><u>Protokoll Version 5, 08.03.2016:</u></p> <p>Verbot von Influenza-Lebendimpfungen innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung; mit dieser Maßnahme wurde eine Vorgabe der Zulassungsbehörde im Vereinigten Königreich (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) umgesetzt.</p> <p>Unter Verweis auf die Prüferinformation weniger detaillierte Darstellung der Maßnahmen bei Verdacht auf eine möglicherweise durch Atezolizumab ausgelöste systemische Immunaktivierung.</p> <p>Änderung des Berichtszeitraums von UE: SUE und AESI bis 90 Tage, alle anderen UE bis 30 Tage jeweils nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p><u>Protokoll Version 6, 21.06.2016:</u></p> <p>Im Verlauf der Studie zeigte sich, dass die Zahl der Patienten mit IC2/3- und IC1/2/3 niedriger war als bei der Fallzahlschätzung angenommen (25% vs. 30% IC2/3 bzw. 66% vs. 70% IC1/2/3). Daher wurde die Gesamtzahl der Patienten von 767 auf 931 erhöht, um die erforderliche Mindestzahl von 230 IC2/3- und 537 IC1/2/3-Patienten zu erreichen. Diese Änderung erforderte eine Anpassung der Zahl der Ereignisse (Todesfälle), um eine ausreichende Power der Analyse des Gesamtüberlebens zu gewährleisten.</p> <p><u>Protokoll Version 7, 28.10.2016:</u></p> <p>Änderungen aufgrund neuer Erkenntnisse zur Halbwertszeit von Atezolizumab (27 Tage):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ein-/Ausschlusskriterium: Einsatz verlässlicher Verhütungsmethoden sowie keine Influenza-Lebendimpfung über mindestens fünf Monate nach der letzten Atezolizumab-Dosis (zuvor 90 Tage)</li> <li>- Schwangerschaften waren dem Prüfarzt umgehend über fünf Monate anstatt 90 Tage nach der letzten Atezolizumab-Dosis zu berichten.</li> </ul> <p>Meldung von UE nach dem protokollgemäßen UE-Berichtszeitraum zur Klarstellung: Nur SUE oder</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		andere medizinisch bedeutsame UE, die mit der Studie in Zusammenhang stehen könnten (Prüfpräparate oder Studienmaßnahmen); Todesfälle nicht als UE, sondern Überlebenszeit-Parameter.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schriftliche Einverständniserklärung und Fähigkeit, die Anforderungen des Protokolls einzuhalten</li> <li>- Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>- Histologisch oder zytologisch bestätigtes UC (einschließlich Nierenbecken, Harnleiter, Harnblase und Urethra), entweder lokal fortgeschritten (T4b, jedes N; oder jedes T, N 2 – 3) oder metastasiert (M1, Stadium IV) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei gemischter Histologie dominantes Übergangszellkarzinom</li> <li>• Inoperables, lokal fortgeschrittenes UC (klinisches Stadium T4b oder N2 bis N3)</li> </ul> </li> <li>- Patienten nach Behandlung asymptomatischer Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS), unter folgenden Voraussetzungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur supratentorielle oder Kleinhirn-Metastasen</li> <li>• Weitere Kortikosteroidtherapie nicht erforderlich</li> <li>• Keine stereotaktische Bestrahlung innerhalb von sieben Tagen</li> <li>• Keine Hinweise auf ein Fortschreiten der Erkrankung nach Abschluss der ZNS-gerichteten Therapie</li> <li>• Patienten nach Bestrahlung oder Operation neu aufgetretener, asymptomatischer ZNS-Metastasen, vorausgesetzt alle anderen Kriterien sind erfüllt</li> </ul> </li> <li>- Repräsentative Tumorproben zur zentralen Auswertung und validen Bestimmung der PD-L1-Expression; bei Vorliegen mehrerer Proben wurde der jeweils höchste Score vor Studienbeginn zur Bestimmung des PD-L1-Status herangezogen.</li> <li>- Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einem platinhaltigen Regime (mindestens zwei Zyklen) zur Behandlung des inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC oder Rezidiv: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschließlich Patienten, deren Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach adjuvanter/neoadjuvanter,</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>platinhaltiger Chemotherapie fortgeschritten war</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht mehr als zwei Chemotherapien (einschließlich des platinhaltigen Regimes)</li> <li>• Krankheitsprogression während oder nach allen vorherigen Regimen</li> <li>• Patienten, die sich nur einem Zyklus eines platinhaltigen Regimes unterzogen hatten, durften eingeschlossen werden, vorausgesetzt die Behandlung war aus Toxizitätsgründen abgebrochen worden (Grad 4 hämatologisch, Grad 3/4 nicht hämatologisch)</li> <li>• Progression außerhalb des Bestrahlungsfeldes bei Patienten, deren Erkrankung nach Chemoradiotherapie fortgeschritten war</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ECOG-PS von 0 oder 1</li> <li>- Lebenserwartung von <math>\geq 12</math> Wochen</li> <li>- Messbare Krankheit gemäß RECIST v1.1, ausgenommen zuvor bestrahlte Krankheitsherde</li> <li>- Angemessene hämatologische und Organfunktion; definiert durch folgende Laborwerte innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC <math>\geq 1.500</math> Zellen/<math>\mu</math>l</li> <li>• WBC <math>&gt; 2.500</math>/<math>\mu</math>l</li> <li>• Lymphozytenzahl <math>\geq 500</math>/<math>\mu</math>l</li> <li>• Thrombozytenzahl <math>\geq 100.000</math>/<math>\mu</math>l (keine Transfusion innerhalb von zwei Wochen vor Tag 1 des ersten Zyklus)</li> <li>• Hämoglobin <math>\geq 9,0</math> g/dl</li> <li>• AST, ALT und alkalische Phosphatase <math>\leq 2,5</math>fach oberhalb des Normbereichs; ausgenommen Patienten mit Lebermetastasen (AST und/oder ALT <math>\leq 5</math>fach) oder Leber-/Knochenmetastasen (alkalische Phosphatase <math>\leq 5</math>fach)</li> <li>• Serumbilirubin <math>\leq 1,0</math>fach oberhalb des Normbereichs; ausgenommen Patienten mit Gilbert-Syndrom (<math>\leq 3</math>fach)</li> <li>• INR und aPTT <math>\leq 1,5</math>fach oberhalb des Normbereichs; ausgenommen Patienten, die Gerinnungshemmer erhalten (möglichst stabile Dosis)</li> <li>• Kreatinin-Clearance <math>\geq 30</math> ml/min (Cockcroft-Gault-Formel)</li> </ul> </li> <li>- Bei Frauen im gebärfähigen Alter entweder sexuelle Abstinenz oder Einsatz einer</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hocheffektiven Verhütungsmethode (&lt;1% Versagerquote pro Jahr) während und nach der letzten Dosis der Prüfpräparate (Nachbeobachtung abhängig von der Prüfmedikation)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei Männern mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sexuelle Abstinenz oder Einsatz einer hocheffektiven Verhütungsmethode und keine Spermaspende über drei bzw. sechs Monate nach der letzten Dosis Vinflunin bzw. Paclitaxel/Docetaxel.</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p><i>Tumorspezifische Ausschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jede zugelassene onkologische Therapie innerhalb von drei Wochen vor Erhalt der ersten Studienmedikation, ausgenommen palliative Strahlentherapie von Knochen- und Weichteilläsionen (&gt;7 Tage) und Hormonersatztherapie oder orale Kontrazeptiva</li> <li>- Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat oder Teilnahme an einer anderen therapeutischen Studie innerhalb von 28 Tagen vor Einschluss</li> <li>- Aktive oder unbehandelte ZNS-Metastasen, die während der Screening-Visite oder früherer, radiologischer Untersuchungen entdeckt worden waren; Patienten mit vorbehandelten ZNS-Metastasen ohne Symptome konnten unter bestimmten, im Protokoll angegebenen Bedingungen teilnehmen</li> <li>- Leptomeningeale Erkrankung</li> <li>- Nicht kontrollierbarer Pleural- oder Perikarderguss oder Aszites, die regelmäßig Drainagen erforderten (einmal monatlich oder häufiger); Patienten mit Dauerkatheter durften teilnehmen</li> <li>- Nicht kontrollierbare tumorbedingte Schmerzen</li> <li>- Nicht kontrollierbare Hyperkalzämie, vorausgesetzt folgende Kriterien waren erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;1,5 mmol/l ionisiertes Kalzium</li> <li>• &gt;12 mg/dl Serumkalzium, korrigiertes Serumkalzium oberhalb des Normbereichs (falls Serumalbumin &lt;4,0 g/dl) oder</li> <li>• symptomatische Hyperkalzämie, die eine Therapie mit Bisphosphonat oder Denosumab erforderte; ausgenommen Patienten, die diese spezifisch zur Prophylaxe skelettaler Ereignisse erhielten oder bei denen eine klinisch bedeutsame Hyperkalzämie nicht bekannt war</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Andere maligne Erkrankungen innerhalb von fünf Jahren vor Tag 1 des ersten Zyklus; Patienten mit lokal umschriebenen Prostatakrebs oder anderen malignen Erkrankungen mit geringem Risiko, zu metastasieren oder zu versterben, war die Teilnahme unter bestimmten Bedingungen erlaubt.</li> </ul> <p><i>Allgemeine Ausschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>- Schwerwiegende Begleiterkrankungen, die die Compliance der Patienten oder Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnten, einschließlich relevanter Lebererkrankungen</li> <li>- Klinisch bedeutende kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinsuffizienz (NYHA Klasse 2 oder höher), Myokardinfarkt innerhalb von drei Monaten, andauernde Herzrhythmusstörungen oder instabile Angina</li> <li>- Bekannte Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter 40%</li> <li>- Schwere Infektionen innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung</li> <li>- Behandlung mit oralen oder i.v. Antibiotika innerhalb von zwei Wochen vor der Randomisierung, ausgenommen Antibiotika zur Prophylaxe</li> <li>- Großer chirurgischer Eingriff innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung oder Erwartung eines solchen im Verlauf der Studie</li> <li>- Unzureichendes Sprachverständnis der Fragebögen zur Lebensqualität bzw. der vorliegenden Übersetzungen (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D)</li> </ul> <p><i>Chemotherapie-spezifische Ausschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bekannte, schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Paclitaxel, Docetaxel oder den entsprechenden Vehikeln oder Vinflunin bzw. anderen Vinca-Alkaloiden</li> <li>- Vorbehandlung mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin, falls dem Patienten das jeweilige Chemotherapeutikum verabreicht werden sollte</li> <li>- Docetaxel-spezifisch: Periphere Neuropathie (CTCAE v.4.0 Grad <math>\geq 2</math>) oder Absetzen starker Cytochrom P450 3A4-Hemmer nicht möglich</li> </ul> <p><i>Atezolizumab-spezifische Ausschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bekannte schwere allergische, anaphylaktische und andere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber chimären oder humanisierten Antikörpern oder Fusionsproteinen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber Biopharmazeutika, die in CHO-Zellen (Chinese Hamster Ovary cells) hergestellt werden, oder anderen Inhaltsstoffen von Atezolizumab.</li> <li>- Bekannte Autoimmunerkrankungen (ausgenommen bestimmte, im Protokoll festgelegte Erkrankungen/Manifestationen)</li> <li>- Vorhergehende Transplantation allogener Stammzellen oder von Organen</li> <li>- Bekannte idiopathische Lungenfibrose, durch Medikamente induzierte Pneumonitis, organisierende Pneumonie oder Hinweis auf eine akute Pneumonitis (ausgenommen strahlenbedingte Pneumonitis im Bestrahlungsbereich)</li> <li>- Serumalbumin &lt;2,5 g/dl</li> <li>- Positiver Test auf humanes Immundefizienz-Virus (HIV)</li> <li>- Akute Hepatitis B oder C oder akute Tuberkulose</li> <li>- Gabe eines abgeschwächten Lebendimpfstoffs innerhalb von vier Wochen vor Tag 1 des ersten Zyklus oder Annahme, dass eine solche während der Studie erforderlich werden könnte</li> <li>- Vorbehandlung mit CD 137-Agonisten (Cluster of Differentiation, CD) oder gegen PD-1/L1 gerichtete Therapien; unter bestimmten Bedingungen waren gegen CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4) gerichtete Therapien erlaubt</li> <li>- Vorbehandlung mit systemischen Immunstimulantien innerhalb von vier Wochen oder fünf Halbwertszeiten vor der Randomisierung, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat</li> <li>- Vorbehandlung mit Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva jeweils systemisch innerhalb von zwei Wochen vor der Randomisierung oder Möglichkeit, dass diese während der Studie erforderlich werden könnten; Akutbehandlung in niedrigen Dosen, inhalative Kortikosteroide und physiologische Dosen zur Ersatztherapie waren erlaubt</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	198 Studienzentren in 29 Ländern: AUS (4), AUT (1), BEL (5), CAN (10), CZE (3), DEN (2), ESP (19), FIN (2), FRA (25), GBR (17), GER (14), GRE (3), HUN (3), ITA (12), JPN (22), KOR (3), NED (5), NOR (2), POL (6), POR (3), ROM (6), RUS (3), SLO (1), SRB (2), SUI (5), SWE (3), TPE (4), TUR (7), USA (6)
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten	<u>Atezolizumab</u> 1.200 mg i.v. an Tag 1 jedes 21-tägigen

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Behandlungszyklus</p> <p><u>Vinflunin</u></p> <p>Dosierung entsprechend der lokalen Produktinformation.</p> <p>250, 280 oder 320 mg/m<sup>2</sup> i.v. u. a. abhängig vom Alter der Patienten, ECOG-PS oder der Nierenfunktion</p> <p>Jeweils an Tag 1 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus</p> <p><u>Paclitaxel</u></p> <p>Dosierung entsprechend der lokalen Produktinformation.</p> <p>175 mg/m<sup>2</sup> i.v. über drei Stunden an Tag 1 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus</p> <p><u>Docetaxel</u></p> <p>Dosierung entsprechend der lokalen Produktinformation.</p> <p>75 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus</p> <p>Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression entsprechend RECIST v1.1 oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt. Die Behandlung mit Atezolizumab durfte auch über einen Progress hinaus fortgesetzt werden, vorausgesetzt alle der folgenden Kriterien waren erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachweis eines klinischen Nutzens aus Sicht des Prüfarztes,</li> <li>- Keine Symptome oder andere Anzeichen (einschließlich Laborwerte), denen höchstwahrscheinlich eine Krankheitsprogression zugrunde liegt,</li> <li>- Kein Abfall des ECOG-PS durch Fortschreiten der Erkrankung,</li> <li>- Keine anatomisch kritische Tumorprogression (z. B. leptomeningeal), die durch protokollkonforme, medizinische Maßnahmen nicht zu kontrollieren ist.</li> </ul> <p>Ein Crossover zwischen der Kontroll- und Atezolizumab-Gruppe war nicht erlaubt.</p>
<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><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <p>Gesamtüberleben (OS) definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und Tod unabhängig von der Ursache.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien (Wirksamkeit):</u></p> <p>Krankheitsaktivität jeweils bewertet durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ORR (Objective Response Rate) definiert als Anteil derjenigen Patienten, die auf die</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Therapie angesprochen hatten (entweder CR oder PR)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PFS (Progression Free Survival) definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Datum der ersten Krankheitsprogression oder Tod unabhängig von der Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat</li> <li>- DOR (Duration of Objective Response) definiert als Zeit zwischen dem Datum des ersten Ansprechens (CR oder PR) und dem Datum der ersten Krankheitsprogression oder Tod unabhängig von der Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat</li> </ul> <p><u>Zielkriterien zur Verträglichkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Häufigkeit, Art und Schwere der UE klassifiziert nach NCI CTCAE v4.0</li> <li>- Änderung der Vitalzeichen, körperlichen Befunde oder der Laborergebnisse</li> <li>- Auftreten anti-therapeutischer Antikörper gegenüber Atezolizumab und Analyse möglicher Korrelationen</li> </ul> <p><u>Pharmakokinetische Zielkriterien:</u> Maximale Serumkonzentration nach der ersten Atezolizumab-Infusion und Talspiegel zu festgelegten Zeitpunkten.</p> <p><u>Patienten-berichtete Zielkriterien (PRO):</u> Tumorspezifische Symptome, Funktionalität der Patienten, allgemeiner Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30-Fragebogen); Responder-Analysen.</p> <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PFS, ORR und DOR unter Einsatz modifizierter RECIST-Kriterien bei Patienten der Atezolizumab-Gruppe (siehe Tabelle 4-25)</li> <li>- DCR (Disease Control Rate) definiert als Anteil derjenigen Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten (PR oder CR als bestes Ergebnis) oder deren Erkrankung über mindestens 18 Wochen stabil blieb, ermittelt entsprechend RECIST v1.1</li> <li>- Untersuchung explorativer Biomarker und möglicher Korrelation</li> <li>- EQ-5D (3 Level) für ökonomische Analysen</li> <li>- Zusätzliche Items des EORTC QLQ-C30-Fragebogens</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderung der Analyse des primären und der sekundären Endpunkte (Protokoll Version 3, 26.03.2015):</p> <p>Zusätzliche Analysepopulation (IC1/2/3) auf Stufe 2 des hierarchischen Modells; die ursprüngliche Stufe 2 (Gesamtpopulation) wird entsprechend zur Stufe 3 des Modells; daraus folgend Änderung der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Fallzahlschätzung und des primären Analysezeitpunkts (zusätzlich etwa 283 Todesfälle bei Patienten mit IC1/2/3).</p> <p>Erhöhung der Fallzahl und entsprechende Anpassung der Primäranalyse (Gesamtüberleben; Protokoll Version 6, 21.06.2016): Die Zahl der Patienten mit IC2/3 und IC1/2/3 war niedriger als erwartet.</p> <p>Endpunkt DCR: Im Studienprotokoll (Version 6, 21.06.2016) war ein Zeitraum von mindestens 18 Monaten angegeben vs. mindestens 24 Monate im SAP (Version 1, 03.08.2016).</p> <p>Zusätzlicher, explorativer Endpunkt (SAP Version 1, 03.08.2016): Tumorlast gemessen als Änderung der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen bezogen auf den Ausgangswert.</p> <p>Zusätzliche Responder-Analyse des allgemeinen Gesundheitszustands und Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung) gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (SAP Version 1, 03.08.2016).</p> <p>Zusätzliche nicht schwerwiegende AESI (Protokoll Version 3, 26.03.2015): Arzneimittelbedingter Leberschaden entsprechend Hy's law und Verdacht auf Übertragung infektiösen Materials.</p> <p>Änderung der Beobachtungsdauer von UE (Protokoll Version 6, 21.06.2016): Alle UE bis 90 Tage geändert in SUE und UE speziellen Interesses bis 90 Tage, alle anderen UE bis 30 Tage, jeweils nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Der Fallzahlschätzung lagen folgende Annahmen zugrunde, um die Wirksamkeit von Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie hinsichtlich des primären Endpunkts (Gesamtüberleben) zu zeigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zweiseitiges Signifikanzniveau von 5%</li> <li>- 94%ige Power der Primäranalyse bei Patienten der IC2/3-Gruppe bei einer HR von 0,57, entsprechend ein um 7,5 bis 13,2 Monate verlängertes Gesamtüberleben</li> <li>- 98%ige Power der Primäranalyse bei Patienten der IC1/2/3-Gruppe bei einer HR von 0,68, entsprechend ein um 7,5 bis 11 Monate verlängertes Gesamtüberleben</li> <li>- 97%ige Power der Primäranalyse bei Patienten der Gesamtpopulation bei einer HR von 0,74, entsprechend ein um 7,5 bis 10,1 Monate verlängertes Gesamtüberleben</li> <li>- Randomisierung im Verhältnis 1:1</li> <li>- Jährliche Abbruchquote von 5% über 24 Monate</li> </ul> <p>Basierend auf diesen Annahmen sollten etwa</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>931 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, davon mindestens 230 bzw. 537 Patienten mit einem PD-L1 IHC-Score von IC2/3 bzw. IC1/2/3. Die Rekrutierungsrate und die Zahl der Todesfälle bestimmten den Zeitpunkt der primären Analyse des Gesamtüberlebens. Die primäre Analyse war geplant, nachdem etwa 152, 403 bzw. 652 Todesfälle bei Patienten mit einem IHC-Score von IC2/3 und IC1/2/3 bzw. in der Gesamtpopulation aufgetreten waren, je nachdem, welches Ereignis später auftrat.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalysen zur Wirksamkeit waren nicht vorgesehen.</p> <p>Ein unabhängiges Expertengremium (iDMC) bewertete die Sicherheitsdaten regelmäßig im Abstand von etwa sechs Monaten. Die entsprechenden Daten (Demographic, UE, SUE und relevante Laborparameter) wurden dem iDMC durch ein unabhängiges Datenkomitee zur Verfügung gestellt.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch waren nicht definiert.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels eines Interactive-Response-Systems
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 mittels permutierter Blockrandomisierung der Behandlung mit Atezolizumab oder Chemotherapie (Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) zugeteilt.</p> <p><u>Stratifizierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chemotherapie: Vinflunin vs. Taxane</li> <li>- PD-L1-Expression im Tumorgewebe: IHC 0/1 vs. 2/3</li> <li>- Anzahl der Risikofaktoren: 0 vs. 1/2/3 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit seit der letzten Chemotherapie &lt;3 Monate,</li> <li>• ECOG-PS &gt;0 und/oder</li> <li>• Hämoglobin &lt;10 g/dl</li> </ul> </li> <li>- Lebermetastasen: Vorhanden vs. nicht vorhanden</li> </ul> <p>Die Prüfarzte hatten vor der Randomisierung die Möglichkeit, eine der drei Chemotherapien (Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) patientenindividuell auszuwählen. Der Anteil der Patienten, die mit einem Taxan behandelt wurden, war auf 40% begrenzt. Bis zu dieser Grenze lag die Wahl des Chemotherapeutikums (Vinflunin oder Taxan) bei den randomisierten Patienten der Kontrollgruppe im Ermessen des Prüfarztes.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte durch ein zentrales Interactive-Response-System. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Interactive-Response-System teilte die Patienten auf Basis der Eingaben der Prüffärzte den Behandlungsarmen zu. Die Daten wurden elektronisch erfasst.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Patienten und Prüffärzte sowie das Studienpersonal waren nicht verblindet. Aufgrund der bekannten Toxizität der Chemotherapie und der notwendigen Vorbehandlungen war eine Verblindung der Studie nicht möglich. Der Sponsor hatte bis zur Primäranalyse keine Kenntnis der Ergebnisse der Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da die Studie nicht verblindet war.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse des primären Endpunkts Gesamtüberleben</u> Der Endpunkt wurde hierarchisch unter Einsatz eines stratifizierten Log-Rank-Tests auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% analysiert. Die Stratifizierungsfaktoren entsprachen denjenigen der Randomisierung: Art der Chemotherapie, Zahl der Risikofaktoren, Lebermetastasen (Interactive-Response-System) und PD-L1-IHC-Status (Berichte des Zentral-labors). Das Gesamtüberleben der Patienten der Atezolizumab- und der Chemotherapie-Gruppe (Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel) wurde bei Patienten mit einem IHC Score von IC2/3 (Stufe 1), IC1/2/3 (Stufe 2) und der Gesamtpopulation (Stufe 3) wie folgt sequentiell verglichen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stufe 1 bei Patienten mit IC2/3: Die Nullhypothese (kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) wurde unter folgenden Bedingungen verworfen: HR &lt;1 und zweiseitiger p-Wert &lt;0,05.</li> <li>- Stufe 2 bei Patienten mit IC1/2/3: Konnte die Nullhypothese auf Stufe 1 verworfen werden, wurde die Nullhypothese auf Stufe 2 bei Patienten mit IC1/2/3 überprüft. Die Nullhypothese wurde verworfen, wenn die HR &lt;1 und der Unterschied signifikant (p &lt;0,05) war.</li> <li>- Stufe 3 bei der Gesamtpopulation: Konnte die</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nullhypothese auf Stufe 2 verworfen werden, wurde die Gesamtpopulation wie oben beschrieben analysiert.</p> <p>Das mediane Gesamtüberleben der Patienten beider Behandlungsgruppen wurde mittels Kaplan-Meier geschätzt. Zur Kalkulation der 95%-KIs des medianen Überlebens wurde die Brookmeyer-Crowley-Methode eingesetzt. Die HR des Behandlungseffekts und zugehörigen 95% KIs wurden mit einem stratifizierten Cox-Modell berechnet.</p> <p><u>Analyse der sekundären Endpunkte</u></p> <p>Vorausgesetzt die Ergebnisse des primären Endpunkts „Gesamtüberleben“ waren auf allen Stufen (IC2/3, IC1/2/3 und Gesamtpopulation) statistisch signifikant, wurden die sekundären Endpunkte ORR gefolgt von PFS analysiert, jeweils auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%. Der Unterschied des ORR zwischen den Behandlungsgruppen wurde zunächst bei Patienten mit IC2/3 (Stufe 1) überprüft. Die Patienten mit IC1/2/3 (Stufe 2) und die Gesamtpopulation (Stufe 3) durften nur analysiert werden, wenn das Ergebnis der vorherigen Population jeweils statistisch signifikant war. Konnte die Nullhypothese auf allen Stufen verworfen werden, wurde das PFS entsprechend bei Patienten mit IC2/3, IC1/2/3 gefolgt von der Gesamtpopulation analysiert.</p> <p>Die Analyse des ORR (PR oder CR) umfasste alle randomisierten Patienten, bei denen die Erkrankung zu Studienbeginn mittels RECIST v1.1 messbar war (Prüfarzt). Die ORR und korrespondierenden 95% KIs wurden mithilfe der Clopper-Pearson-Methode geschätzt. Der Behandlungseffekt wurde mit einem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet und die KIs mittels Binominalverteilung approximiert durch die Normalverteilung. Die Analyse des PFS entsprach derjenigen des Gesamtüberlebens.</p> <p>Die Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) war definiert als die Zeit zwischen der ersten, durch den Prüfarzt ermittelten CR oder PR (RECIST v1.1) bis zum Datum der ersten Progression oder Tod (jeweils das erste Ereignis). Daher umfasste die Analyse eine nicht randomisierte Subgruppe (Patienten mit PR oder CR). Die Kaplan-Meier-Methode wurde zur Analyse dieses Endpunkts eingesetzt.</p> <p><u>Explorative Endpunkte</u></p> <p>Die explorativen Endpunkte wurden wie oben beschrieben ausgewertet, allerdings ohne Hypothesen-Testung.</p> <p>Die Endpunkte ORR, PFS und DOR bestimmt</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mittels modifizierter RECIST wurden wie die RECIST v1.1-Parameter analysiert. Für diese Endpunkte war ein Vergleich mit der Chemotherapie-Gruppe nicht vorgesehen. Die Analyse der DCR entsprach derjenigen der ORR. Zusätzlich wurde die ORR und DOR auf Basis der bestätigten Fälle einer CR oder PR per RECIST v1.1 analysiert.</p> <p>Die Überlebensraten 6, 12, 18 und 24 Monate nach der Randomisierung wurden mittels Kaplan-Meier geschätzt und die korrespondierenden 95%-KIs entsprechend der Greenwood-Methode kalkuliert (IC2/3-, IC1/2/3- und Gesamtpopulation). Die 95%-KIs des Behandlungseffektes wurden mittels Normalverteilung approximiert und die Standardfehler mit Hilfe der Greenwood-Formel kalkuliert.</p> <p>Im SAP waren zusätzlich verschiedene Biomarker-Analysen spezifiziert.</p> <p><u>PRO-Endpunkte</u></p> <p>Die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30-Fragebogens wurden (wenn nicht anders angegeben) getrennt für Patienten mit IC2/3 und IC1/2/3 sowie die Gesamtpopulation deskriptiv ausgewertet (Änderung von Baseline sowie Shift-Tabellen getrennt nach Responder-Kriterien). Hinsichtlich der Domänen körperliche Funktion, Fatigue (Erschöpfung) und allgemeiner Gesundheitszustand waren Responder-Analysen zu jeder Visite und zum Zeitpunkt der Progression geplant. Ein Responder/Non-Responder war definiert als ein Patient, bei dem sich der mittlere Score um mindestens 10 Punkte seit der Baseline-Visite verbessert bzw. verschlechtert hatte. Die Zeit bis zur Verschlechterung des Zustands wurde getrennt nach IC2/3- und IC1/2/3-Status sowie für die Gesamtpopulation berechnet.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>ITT: Alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie die ihnen zugeteilte Studienbehandlung tatsächlich erhalten hatten. Die IC2/3- und IC1/2/3-Subgruppen umfassten Patienten der ITT-Population, bei denen zum Zeitpunkt der Randomisierung der jeweilige Status dokumentiert wurde.</p> <p>Population der pharmakokinetischen Analysen: Alle randomisierten Patienten, die Atezolizumab erhalten hatten.</p> <p>Population der Sicherheitsanalysen: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, unabhängig von der Gruppenzuteilung.</p> <p>EORTC QLQ-C30-Fragebogen: Alle randomisierten Patienten mit Baseline-Werten und wenn nicht</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anders angegeben, mindestens einer Verlaufskontrolle; Analysen getrennt für die IC2/3, IC1/2/3- und Gesamtpopulationen.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Gesamtüberleben: Patienten, die zum Datenschnitt noch am Leben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem sie nachweislich noch lebten, zensiert. Lagen keine weiteren Verlaufskontrollen vor, wurde der Zeitpunkt der Randomisierung plus 1 Tag eingegeben.</p> <p>ORR: Patienten ohne Verlaufskontrolle wurden als Non-Responder eingegeben.</p> <p>PFS: Patienten, bei denen das Datum der Progression und der Todeszeitpunkt nicht bekannt waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des Tumorstatus zensiert. Lagen keine Verlaufskontrollen vor, wurde der Zeitpunkt der Randomisierung plus 1 Tag eingegeben.</p> <p>Zusätzlich wurden Patienten, bei denen zwei oder mehr aufeinanderfolgende Erhebungen unmittelbar vor dem Ereignis (PFS) fehlten, zum letzten dokumentierten Zeitpunkt vor den fehlenden Werten zensiert. Diese Regel wurde im SAP (Version 1) aus Gründen der Zulassung in den USA eingeführt.</p> <p>DOR: Patienten, bei denen das Datum der Progression und der Todeszeitpunkt nicht bekannt waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle des Tumorstatus zensiert. Lagen nach der ersten CR oder PR keine weiteren Daten zum Tumorstatus vor, wurde das Datum des ersten CR oder PR plus 1 Tag eingegeben.</p> <p>EORTC QLQ-C30-Fragebogen: Die jeweilige Subskala wurde nur berücksichtigt, wenn mindestens 50% der Daten vorlagen. Dies entspricht den Vorgaben des EORTC-Manuals [24]. Bei den Ereigniszeitanalysen wurde wie folgt vorgegangen: Bei Patienten, deren Zustand sich nicht verschlechtert hatte, wurde der letzte bekannte Wert als zensierte Beobachtung eingegeben. Bei Patienten ohne Verlaufskontrolle wurde der Zeitpunkt der Randomisierung plus 1 Tag berücksichtigt.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Sensitivitätsanalysen des Gesamtüberlebens:</u></p> <p>Abhängig von der Zahl der Patienten, die aus der Nachbeobachtung fielen (&gt;5% in einer der Behandlungsgruppen), war eine Sensitivitätsanalyse des Gesamtüberlebens geplant. Unter Einsatz eines „worst-case“-Szenarios wurde bei diesen Patienten angenommen, dass sie zum letzten Zeitpunkt, an dem sie nachweislich noch lebten, verstorben waren.</p> <p>Zusätzlich wurde der Einfluss nicht protokoll-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>konformer, onkologischer Therapien untersucht. Voraussetzung war, dass mehr als 10% der Patienten einer der Behandlungsgruppen vor dem Ereignis eine solche erhalten hatten.</p> <p>Darüber hinaus wurden die Analysen ohne die Stratifizierungsfaktoren wiederholt sowie die Stratifizierungsfaktoren per Interactive-Response-System berücksichtigt (Primäranalyse: IHC-Status gemäß Zentrallabor; alle anderen Faktoren per Interactive-Response-System).</p> <p><u>Subgruppenanalysen des Gesamtüberlebens:</u></p> <p>Folgende Subgruppenanalysen waren geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Demographische Faktoren wie z B. Alter (&lt;65, ≥65 Jahre), Geschlecht und Ethnie</li> <li>- Prognostische Faktoren wie z. B. PD-L1-IHC-Status, ECOG-PS, Zahl der Bellmunt-Risikofaktoren, Hämoglobin (&lt;10, ≥10 g/dl), Vinflunin vs. Taxan, viszerale und Lebermetastasen etc.</li> </ul> <p>Für jede Population (IC2/3, IC1/2/3 und Gesamtpopulation) und jede kategoriale Variable wurden die Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis und die unstratifizierten HRs in einem Cox-Modell berechnet.</p> <p>Der Einfluss der Baseline-Variablen wurde in einem Cox-proportionalen Hazard-Modell untersucht. In dem finalen multivariaten Modell wurden nur signifikante Variablen berücksichtigt.</p> <p><u>Zwischenanalysen</u> waren nicht vorgesehen.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Atezolizumab (V):</p> <p>a) 252 b) 247 c) 252</p> <p>Vinflunin (V):</p> <p>a) 250 b) 242 c) 250</p> <p>Atezolizumab (G):</p> <p>a) 467 b) 459 c) 467</p> <p>Chemotherapie (G):</p> <p>a) 464</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		b) 443 c) 464
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildungen zum Patientenfluss (Abbildung 19, Abbildung 20)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Randomisierung erster Patient: 13. Januar 2015 Datenschnitt der primären Analyse: 13. März 2017
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie ist noch laufend, die Nachbeobachtung dauert noch an.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

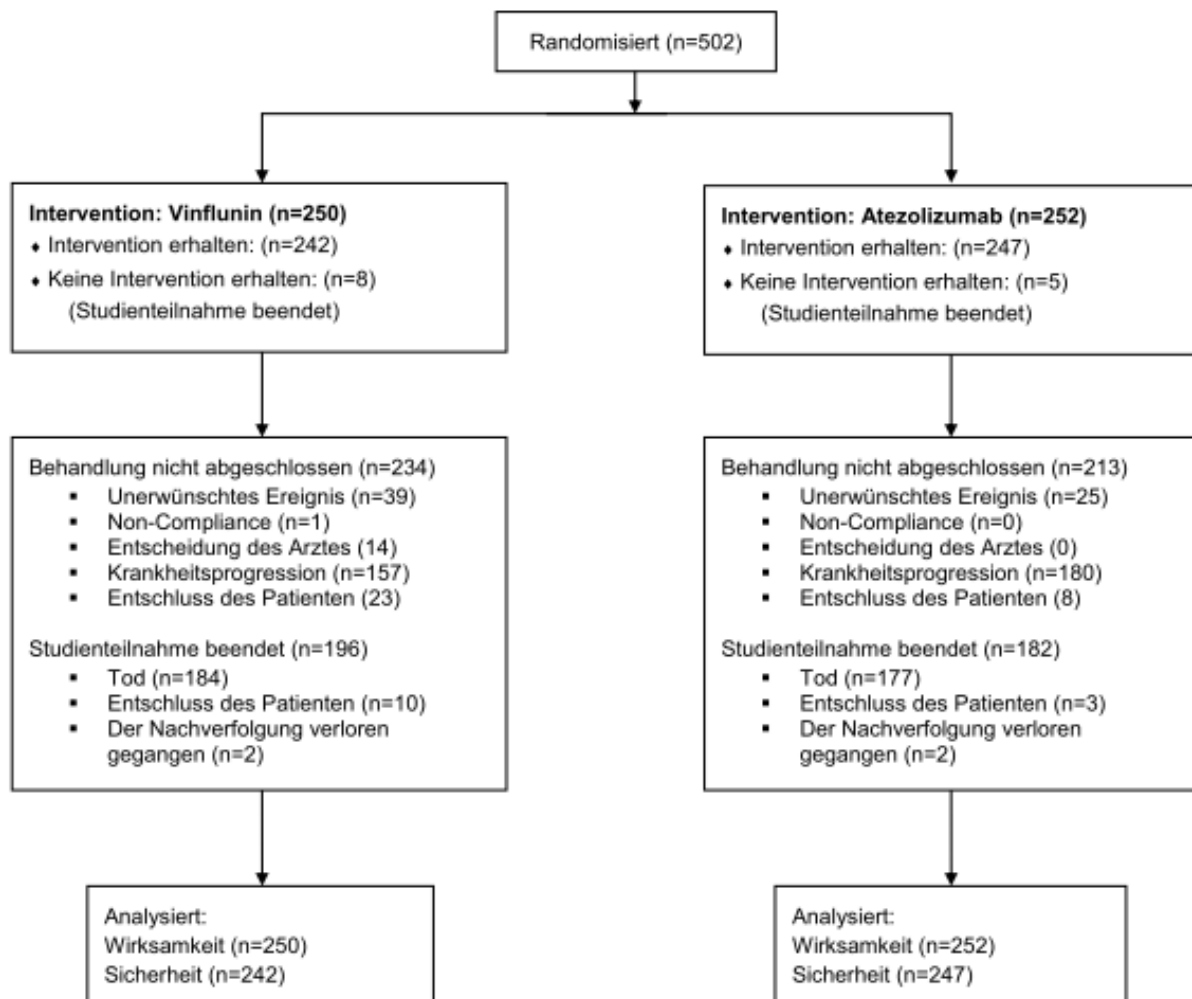


Abbildung 19: Flow-Chart gemäß CONSORT zum Patientenfluss der Studie IMvigor211 (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V)), DCO:13 Mar 2017

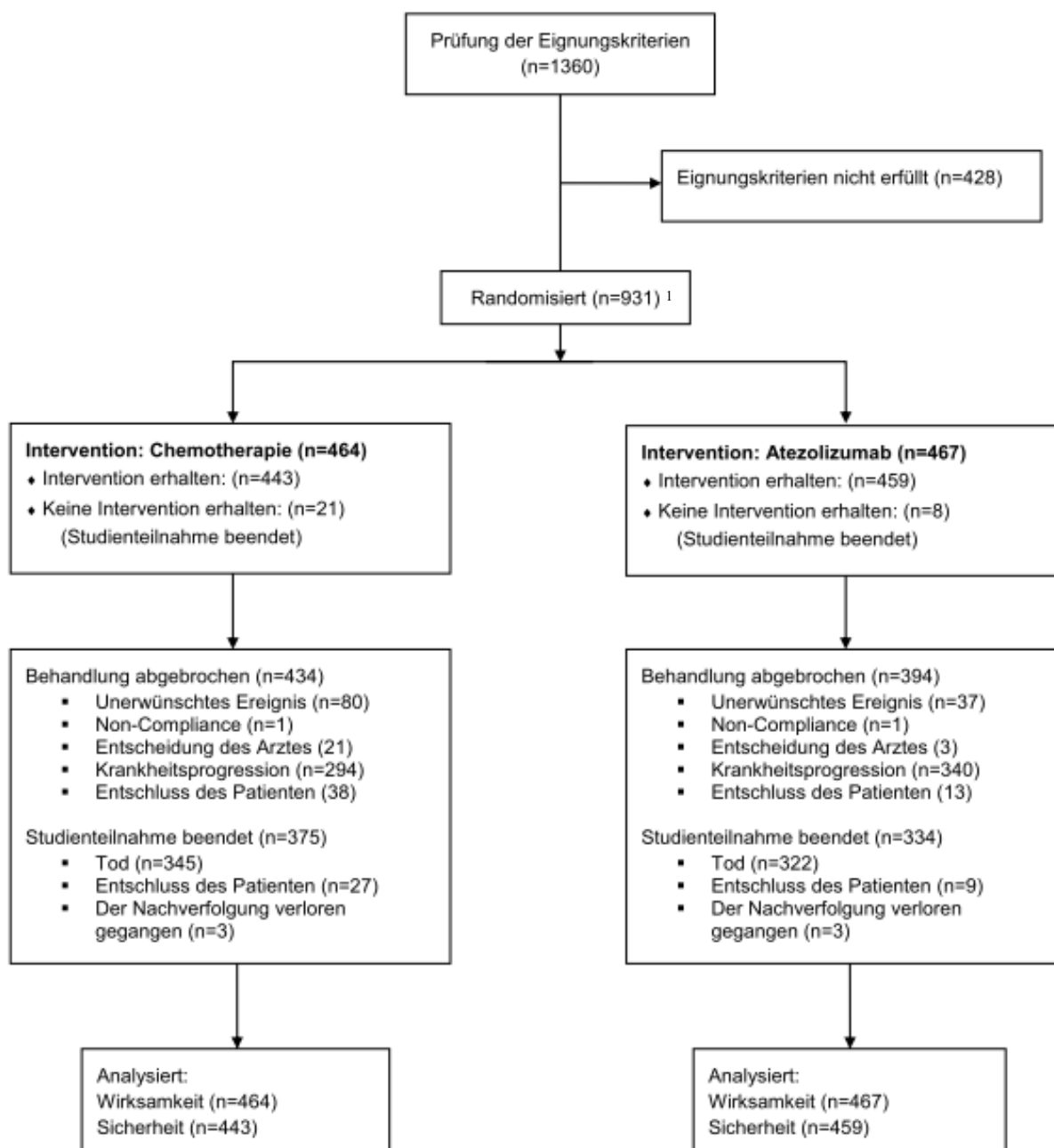


Abbildung 20: Flow-Chart gemäß CONSORT zum Patientenfluss der Studie IMvigor211 (Atezolizumab (G) vs. Chemotherapie (G)), DCO:13 Mar 2017

<sup>1</sup>Aufgrund eines Randomisierungsfehlers (Wahl der Chemotherapie) wurde ein Patient zweimal dem Chemotherapiearm zugewiesen. Zunächst wurde dieser Patient auf Docetaxel randomisiert und dann erneut randomisiert, in diesem Fall auf Vinflunin, ohne jedoch vorher eine Dosis Docetaxel erhalten zu haben. Dieser Patient wurde in allen Auswertungen als ein Patient gezählt.

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMvigor211

**Studie: IMvigor 211**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
F. Hoffmann-La Roche Ltd. Protocol. 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. Protocol Number: GO29294. Version Number: 7. 28 Oct 2016	A
F. Hoffmann-La Roche Ltd. Statistical Analysis Plan. A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study To Investigate The Efficacy And Safety Of Atezolizumab (Mpd13280a) (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared With Chemotherapy In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Bladder Cancer After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy. Protocol Number: GO29294. Version Number 1. 03 Aug 2016	B

**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:

---

Die Studie IMvigor211 ist eine randomisierte Studie (A).

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---

Die Gruppenzuteilung erfolgt zufällig im Verhältnis 1:1 (permutierte Block-Randomisierung) über ein IxRS System (A).

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Patienten wurden zentral über ein IxRS System zugeteilt (A).

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der Studieninterventionen war eine Verblindung der Patienten nicht möglich (A).

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der Studieninterventionen war eine Verblindung der behandelnden Personen nicht möglich (A).

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben 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       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können. Interimsanalysen waren nicht geplant.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte verzerrt sind.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMvigor211 hatte ein offenes Studiendesign (A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die ITT Population (Analysepopulation) war prädefiniert als alle randomisierten Patienten (B).

---

**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:

---

Eine fehlende Verblindung ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMvigor211 hatte ein offenes Studiendesign (A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die ITT Population (Analysepopulation) war prädefiniert als alle randomisierten Patienten (B).

---

**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:

---

Der Wirkmechanismus einer Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab kann zu speziellen Ansprechmustern (wie beispielsweise verzögertem Tumoransprechen oder Pseudoprogression) führen, die eine Beurteilung des progressionsfreien Überlebens erschweren.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung und der Auswertung des Endpunkts durch den Prüfarzt sind die Ergebnisse möglicherweise verzerrt. Zudem kann es zu Beginn der Therapie aufgrund des Wirkmechanismus von Atezolizumab zu einer Pseudoprogression kommen, die das Ergebnis zuungunsten von Atezolizumab verzerren könnte.

---

**Endpunkt: Tumoransprechen (Objektive Ansprechrate)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMvigor211 hatte ein offenes Studiendesign (A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die ITT Population (Analysepopulation) war prädefiniert als alle randomisierten Patienten (B).

---

**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       nein

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

---

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung und der Auswertung des Endpunkts durch den Prüfarzt sind die Ergebnisse möglicherweise verzerrt.

---

**Endpunkt: Tumoransprechen (Dauer des Ansprechens, Gesamtüberleben nach Ansprechen)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMvigor211 hatte ein offenes Studiendesign (A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Selektion der Patienten vom Tumoransprechen abhängig.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung und der Auswertung des Endpunkts durch den Prüfarzt sind die Ergebnisse möglicherweise verzerrt.

---

**Endpunkt: Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30-Fragebogen)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMvigor211 hatte ein offenes Studiendesign (A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden diejenigen Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die eine Beurteilung zu Baseline und zumindest eine Beurteilung bei einer späteren Visite hatten.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung sind die Ergebnisse möglicherweise verzerrt.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30-Fragebogen)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMvigor211 hatte ein offenes Studiendesign (A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden diejenigen Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die eine Beurteilung zu Baseline und zumindest eine Beurteilung bei einer späteren Visite hatten.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung sind die Ergebnisse möglicherweise verzerrt.

---

**Endpunkt: Verträglichkeit (Schwere und Schwerwiegende UE, Behandlungsabbruch aufgrund UE)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMvigor211 hatte ein offenes Studiendesign (A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden alle Patienten der Safety-Population (alle behandelten Patienten) protokollgemäß in die Auswertung eingeschlossen (A, B).

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die fehlende Verblindung ist für die Auswertung und die Einstufung des Verzerrungspotenzials der schweren und schwerwiegenden UE nicht relevant, da diese UE nach klar definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben werden können. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der Safety-Population, d. h. alle Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation, durchgeführt. Die Behandlungsdauer ist in den beiden Studienarmen deutlich unterschiedlich, aus diesem Grund stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die relevante Auswertung dar.

---

**Endpunkt: Verträglichkeit (nicht-schwere und nicht-schwerwiegende UE, Behandlungsabbruch aufgrund UE)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMvigor211 hatte ein offenes Studiendesign (A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden alle Patienten der Safety-Population (alle behandelten Patienten) protokollgemäß in die Auswertung eingeschlossen (A, B).

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

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

---

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

---

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für Nicht-schwere/Nicht schwerwiegende UE und Behandlungsabbruch aufgrund UE kann eine subjektive Beeinflussung der Ergebnisse aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der Safety-Population, d. h. alle Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation, durchgeführt. Die Behandlungsdauer ist in den beiden Studienarmen deutlich unterschiedlich, aus diesem Grund stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die relevante Auswertung dar. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

---



2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---



---

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

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

**ja**

**nein**

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

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---