

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atezolizumab (Tecentriq[®])

Roche Pharma AG

Modul 4 A

Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	43
4.2.1 Fragestellung.....	43
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	45
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	50
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	50
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	50
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	52
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	53
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	54
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	57
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	57
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	58
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	70
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	71
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	72
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	78
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	80
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	80
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	84
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	86
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	88
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	112
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	114
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	115
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	116
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT.....	122
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	166
4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT.....	184
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	197

4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	207
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	216
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	216
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	216
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	216
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	218
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	221
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche	222
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	223
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	223
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	224
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	226
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	226
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	226
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	227
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	228
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	228
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	229
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	229
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	229
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	230
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	230
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	230
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	230
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	231
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	232
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	232
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	235
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	245
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	245
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	245
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	245
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	246
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	246
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	247
4.7	Referenzliste.....	248
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		260
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		270
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		278

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	281
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	421
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	466
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse	497

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	22
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien, RCT für indirekte Vergleiche	24
Tabelle 4-3: Überblick über die im Dossier dargestellten Wirksamkeitsendpunkte und Datenschnitte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population	27
Tabelle 4-4: Überblick über die im Dossier dargestellten Verträglichkeitsendpunkte des FDA 3-Monate-Sicherheitsupdates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population	28
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population.....	29
Tabelle 4-6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population	37
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien, RCT für indirekte Vergleiche	49
Tabelle 4-9: Übersicht über die im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population	74
Tabelle 4-10: Darstellung der Häufigkeiten von Zentren, Ländern und Regionen in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten bzw. ≥ 10 Patienten pro Arm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population	76
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130).....	89
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130)	91
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation: Demografische und allgemeine Charakteristika der Patienten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population.....	92
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population	94
Tabelle 4-19: Überblick über die im Dossier dargestellten Wirksamkeitsendpunkte und Datenschnitte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population	99

Tabelle 4-20: Überblick über die im Dossier dargestellten Verträglichkeitsendpunkte des FDA 3-Monate Sicherheitsupdates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population	100
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	116
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-25: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population.....	119
Tabelle 4-26: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben.....	122
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-28: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population, Prüfarzt-bewertet	124
Tabelle 4-29: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population, IRC-bewertet	126
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Tumoransprechen.....	129
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population, Prüfarzt-bewertet.....	131
Tabelle 4-33: Ergebnisse für das Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population, IRC-bewertet.....	135
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30.....	138
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-36: Rücklaufquoten für die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population.....	141
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population	143
Tabelle 4-38: Werte der Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population.....	144
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23	152
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153

Tabelle 4-41: Rücklaufquoten für die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population.....	155
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population	157
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS	160
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für die EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population.....	162
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population	164
Tabelle 4-47: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30.....	166
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population.....	169
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population	171
Tabelle 4-51: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23	176
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population.....	179
Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen/Items des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population	181
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Verträglichkeit	184
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeitsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Patienten mit UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+	187

Tabelle 4-58: Übersicht der Interaktionstests für die Wirksamkeitsendpunkte (Hauptanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population	198
Tabelle 4-59: Übersicht der Interaktionstests für die Verträglichkeitsendpunkte (Hauptanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population	199
Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Diarrhoe anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population	201
Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Nebenwirkungen der systemischen Therapie anhand des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population	202
Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome im Brustbereich anhand des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population	203
Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population	204
Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population	205
Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für Patienten mit SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population	206
Tabelle 4-66: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population	208
Tabelle 4-67: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche	217
Tabelle 4-68: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche	218
Tabelle 4-69: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche	221
Tabelle 4-70: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche	222
Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	223
Tabelle 4-72: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	224
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	224
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	225
Tabelle 4-75: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	225
Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	227

Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	228
Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	228
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	230
Tabelle 4-80: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population	237
Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	245
Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMpassion130	421
Tabelle 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMpassion130.....	467
Tabelle 4-84: Gegenüberstellung der Ergebnisse für Patienten mit UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population.....	497
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Patienten mit UE Grad 3-4, die bei ≥ 2 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population	498
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Patienten mit SUE, die bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population	500
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Patienten mit UE, die in mindestens einem Behandlungsarm zum Behandlungsabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population	501
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Patienten mit UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population.....	504
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Patienten mit UE von speziellem Interesse nach medizinischem Konzept aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population.....	505
Tabelle 4-90: Patienten mit immunvermittelter Hypothyreose nach Graden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population.....	506

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Abbildung 2: Design der Studie IMpassion130	97
Abbildung 3: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie IMpassion130, PD-L1 IC+ Population, 1. Datenschnitt vom 17.04.2018	107
Abbildung 4: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie IMpassion130, PD-L1 IC+ Population, 2. Datenschnitt vom 02.01.2019/FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018	108
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, 1. Analyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	120
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, 2. Analyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 02.01.2019)	121
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, Prüfarzt-bewertet, Primäranalyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	125
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, Prüfarzt-bewertet, ergänzende Analyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 02.01.2019)	126
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, IRC-bewertet, Primäranalyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	127
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, IRC-bewertet, ergänzende Analyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 02.01.2019)	128
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des objektiven Ansprechens der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, Prüfarzt-bewertet, Primäranalyse (DOR-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	134
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des objektiven Ansprechens der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, Prüfarzt-bewertet, ergänzende Analyse (DOR-evaluable Population, Datenschnitt vom 02.01.2019)	134
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des objektiven Ansprechens der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel,	

PD-L1 IC+Population, IRC-bewertet, Primäranalyse (DOR-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	136
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des objektiven Ansprechens der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+Population, IRC-bewertet, ergänzende Analyse (DOR-evaluable Population, Datenschnitt vom 02.01.2019)	137
Abbildung 15: Mittelwerte für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (ITT-Population, Datenschnitt vom 17.04.2018).....	146
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	147
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	147
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	148
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	148
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	149
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	149
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	150
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	150
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23 der	

Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018).....	158
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018).....	158
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018).....	159
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	164
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018).....	172
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	172
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	173
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	173
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	174
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	174
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	182
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 der Studie IMpassion130;	

Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	182
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)	183
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines UE der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018).....	188
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 3-4 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018).....	189
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 3 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018).....	190
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 4 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018).....	190
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 5 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018).....	191
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines SUE der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018).....	192
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines Behandlungsabbruchs aufgrund UE der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)	193
Abbildung 44: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche	220
Abbildung 45: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie IMpassion130, Gesamtpopulation, 1. Datenschnitt vom 17.04.2018	464
Abbildung 46: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie IMpassion130, Gesamtpopulation, 2. Datenschnitt vom 02.01.2019/FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018.....	465

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Doxorubicin, Cyclophosphamid
ADA	Anti-Arzneimittel-Antikörper (Anti-Drug Antibody)
ADH	Antidiuretisches Hormon
AEGT	UE-Gruppenbezeichnung (Adverse Events Grouped Term)
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
aPTT	Aktiviert partielle Thromboplastinzeit (activated Partial Thromboplastin Time)
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartataminotransferase
ATA	Anti-therapeutischer Antikörper (Anti-Therapeutic Antibody)
CCOD	Zeitpunkt des Datenschnitts (Clinical Cutoff Date)
CD	Cluster of Differentiation
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CEP17	Chromosome Enumeration Probe 17
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CPMP	Ausschuss für Arzneyspezialitäten (Committee for Proprietary Medicinal Products)
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRF	Prüfbogen (Case Report Form)
CSR	Klinischer Prüfungsbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4

Abkürzung	Bedeutung
	(Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DOR	Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of Objective Response)
EBV	Epstein-Barr-Virus
EC	Epirubicin, Cyclophosphamid
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (Electronic Case Report Form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-BR23	European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23
EORTC QLQ-C30	European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30
ePRO	Elektronisch erhobener patientenberichteter Endpunkt (electronic Patient Reported Outcome)
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensionen 5 Level Gesundheitsfragebogen
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens
ER	Östrogen-Rezeptor (Estrogen Receptor)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAC	5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid
FDA	Food and Drug Administration
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
FFPE	Formalin-fixiert Paraffin-eingebettet
FPI	First-Patient-In
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GHS	Allgemeiner Gesundheitszustand (Global Health Status)
HBcAg	Hepatitis B core Antigen

Abkürzung	Bedeutung
HBsAg	Hepatitis B surface Antigen
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
i.v.	Intravenös
IB	Prüferarztinformation (Investigator's Brochure)
IC	Immunzelle (Immune Cell)
IC+	Positiv für tumorinfiltrierende Immunzellen (Tumor Infiltrating Immune Cell)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
iDCC	Unabhängiges Koordinierungszentrum zur Datenüberwachung (independent Data Coordinating Center)
iDMC	Unabhängiges Daten-Monitoringkomitee (independent Data Monitoring Committee)
IHC	Immunhistochemie
IL-2	Interleukin 2
INN	International Non-proprietary Name
INR	International Normalized Ratio
INV-PFS	PFS gemäß Beurteilung durch Prüfarzt (Investigator-assessed PFS)
IPCW	Inverse Probability of Censoring Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Bewertungskomitee (Independent Review Committee)
ISH	In-situ-Hybridisierung
ITT	Intention-to-Treat
IUP	Intrauterinpeessar

Abkürzung	Bedeutung
IxRS	Interactive Voice/Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LS Mean	Least Squares Mean
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
MID	Minimale klinische Differenz (Minimal Important Difference)
MMF	Medizinische Marktforschung Dortmund GmbH
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl Patienten
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
n.a.	Nicht zureffend (Not Applicable)
n.d.	Nicht durchgeführt
nab-Paclitaxel	Albumin-Nanopartikel gebundenes Paclitaxel (Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel)
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht bestimmbar (Not Estimable)
NPT	Nicht dem Protokoll entsprechende Therapie (Non-Protocol Therapy)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
Pat.	Patient(en)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PD	Pharmakodynamik
PD-1	Programmed Death 1
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PD-L1 IC+	PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3)
peg	PEGyliert

Abkürzung	Bedeutung
PEG	Polyethylenglycol
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PgR	Progesteron-Rezeptor
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia
PK	Pharmakokinetik
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome)
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen plus UV-A
q2/3/4w	2/3/4-wöchentlich
QLQ	Lebensqualitätsfragebogen (Quality-of-Life Questionnaire)
rand.	Randomisiert
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RPSFT	Rank-Preserving Structural Failure Time
RR	Relatives Risiko
RRG	Roche Registration GmbH
sAESI	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (serious Adverse Event of Special Interest)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIA	Systemische Immunaktivierung
SMQ	Standardized MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SOP	Standardarbeitsanweisung (Standard Operating Procedure)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in

Abkürzung	Bedeutung
	Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNBC	Triple-negativer Brustkrebs (Triple-Negative Breast Cancer)
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TRM	Tumorregister München
TTD	Zeit bis zur Verschlechterung (Time-to-Deterioration)
TTE	Zeit bis zum Ereignis (Time-to-Event)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze des Normalwerts (Upper Limit of Normal)
USP	United States Pharmacopeia
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentralnervensystem
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

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC = Triple-Negative Breast Cancer), deren Tumoren eine PD-L1 (Programmed Death Ligand 1)-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu bewerten?

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat hierfür folgende zVT festgelegt: „Anthracyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel.“

Für die für diese Nutzenbewertung relevante Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130 wurde gezielt das Taxan nab-Paclitaxel als Kombinationspartner von Atezolizumab und als Komparator ausgewählt.

Nab-Paclitaxel ist die Albumin-gebundene Nanopartikelformulierung von Paclitaxel und als solche gegenüber konventionellen Paclitaxel-Formulierungen und Docetaxel wasserlöslich. Letztere sind aufgrund der hydrophoben Eigenschaften der Wirkstoffe auf den Einsatz von Lösungsvermittlern angewiesen, die zu einer Hypersensibilisierung führen können. Diese Gefahr einer Hypersensibilisierung auf den Lösungsvermittler erfordert die Prämedikation mit Kortikosteroiden.

Durch die spezielle Formulierung von nab-Paclitaxel erhöht sich die Löslichkeit von Paclitaxel, so dass im Gegensatz zur Anwendung konventioneller Paclitaxel-Formulierungen oder Docetaxel keine Lösungsvermittler nötig sind. Insgesamt ist somit allein bei nab-Paclitaxel keine begleitende Kortikosteroidgabe, die die immunmodulatorische Wirkung von Atezolizumab kompromittieren könnte, erforderlich. Im direkten Vergleich zur Therapie mit nab-Paclitaxel lässt sich aufgrund der obsoleten Kortikoid-Prämedikation der Effekt der zusätzlichen Therapie mit Atezolizumab hinsichtlich Effektivität und vor allem hinsichtlich Sicherheit genau beschreiben.

Nab-Paclitaxel ist für die Erstlinientherapie des metastasierten Brustkrebses zwar nicht zugelassen und wird in der IMpassion130 in einem Dosierungsschema eingesetzt, das von dem für die Zweitlinientherapie zugelassenen abweicht. Dennoch sieht Roche nab-Paclitaxel als eine adäquate Umsetzung der Taxan-haltigen zVT an, da nab-Paclitaxel im eingesetzten Dosierungsschema eine vergleichbare Wirksamkeit wie die zugelassenen Taxane Paclitaxel und Docetaxel aufweist, von Leitlinienempfehlungen umfasst ist und eine relevante Option im Versorgungsalltag darstellt (Abschnitt 3.1 in Modul 3 A).

Die Bewertung erfolgt basierend auf den Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie (RCT = Randomized Controlled Trial) IMpassion130 (Phase-III-Zulassungsstudie) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit.

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

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wurde eine umfassende systematische Suche in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE[®], Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und EMBASE[®] sowie in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal durchgeführt. Die Selektion der relevanten Studien erfolgte entsprechend der im Folgenden aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen bei der Beurteilung wurden im Konsens gelöst.

Im Rahmen dieser Suche wurde eine randomisierte, kontrollierte, internationale, multizentrische Phase-III-Studie identifiziert. Hierbei handelt es sich um die IMpassion130, die Zulassungsstudie für das neue Anwendungsgebiet. Diese wird für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im hier vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

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

Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben	A1	E1 nicht erfüllt
Intervention	E2	Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet (zugelassene Dosierung und Anwendung)	A2	E2 nicht erfüllt
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie	A3	E3 nicht erfüllt
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit 	A4	E4 nicht erfüllt
Studientyp	E5	RCT	A5	E5 nicht erfüllt
Publikationstyp	E6	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A6	E6 nicht erfüllt
Sprache	E7	Keine Einschränkung	A7	n.a.
Studiendauer	E8	Keine Einschränkung	A8	n.a.

A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs

Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Im Rahmen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde eine Studie identifiziert, die Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130, die zur Beantwortung der hier vorliegenden Fragestellung als geeignet angesehen und daher für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Der Komparator der Studie, nab-Paclitaxel, ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar nicht zugelassen, stellt nach Ansicht von Roche aber eine adäquate Umsetzung der Taxan-haltigen zVT dar (Abschnitt 3.1 in Modul 3 A).

Zusätzlich wurde eine Suche nach RCT für einen möglichen indirekten Vergleich gegenüber einer zugelassenen Therapieoption durchgeführt. Da in der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nur eine RCT identifiziert wurde, die Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet untersucht (IMpassion130), stellt der Komparator dieser RCT, nab-Paclitaxel, folglich den einzig möglichen Brückenkompator für einen indirekten Vergleich dar. Daher erfolgte die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche direkt nach RCT mit nab-Paclitaxel, in denen dieses gemäß dem in der IMpassion130 eingesetzten Dosierungsschema untersucht wurde.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT mit nab-Paclitaxel als Brückenkompator entsprechen mit Ausnahme der Patientenpopulation, der Intervention und der zVT denen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Für die Patientenpopulation, die Intervention und die zVT sind die Ein- und Ausschlusskriterien wie folgt definiert:

- Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben
 - Es wurde zunächst keine Einschränkung auf Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen, vorgenommen, da die Erhebung des PD-L1-Status für die Behandlung mit bisher verfügbaren Therapieoptionen nicht relevant war und somit voraussichtlich von vorneherein zum Ausschluss aller Studien geführt hätte. Falls eine Studie alle weiteren Einschlusskriterien erfüllte, wurde geprüft, ob Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen, verfügbar sind.
- Intervention: nab-Paclitaxel gemäß dem in der RCT IMpassion130 eingesetzten Dosierungsschema (100 mg/m^2 Körperoberfläche [KOF] an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus)
- zVT: Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie (zugelassene Dosierung und Anwendung)
 - Es wurde nach Studien gesucht, in denen eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie gemäß zugelassener Dosierung und Anwendung eingesetzt wurde.

In der Suche wurde keine relevante Studie für einen indirekten Vergleich identifiziert.

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

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben	A1	E1 nicht erfüllt
Intervention	E2	nab-Paclitaxel gemäß dem in der RCT IMpassion130 eingesetzten Dosierungsschema (100 mg/m ² KOF an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus)	A2	E2 nicht erfüllt
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie (zugelassene Dosierung und Anwendung)	A3	E3 nicht erfüllt
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit 	A4	E4 nicht erfüllt
Studientyp	E5	RCT	A5	E5 nicht erfüllt
Publikationstyp	E6	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A6	E6 nicht erfüllt
Sprache	E7	Keine Einschränkung	A7	n.a.
Studiendauer	E8	Keine Einschränkung	A8	n.a.
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; KOF: Körperoberfläche; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs				

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

Die Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung wird anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte der identifizierten Studie IMpassion130, der Studienprotokolle und statistischen Analysepläne (SAP), der Studienregistereinträge, der Vollpublikation sowie weiterer Analysen entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA durchgeführt.

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

Die Ergebnisse zu den in der Studie berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden für die beiden Behandlungsarme Atezolizumab + nab-Paclitaxel und Placebo + nab-Paclitaxel 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.

Zur Bewertung der Konsistenz der Therapieeffekte wurden Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen durchgeführt.

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Beschreibung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wird die multizentrische, internationale, zweiarmige, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130 herangezogen.

Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem (im Folgenden bezeichnet als fortgeschrittenem) TNBC. Die Studienpatienten durften noch keine systemische Therapie (Chemotherapie oder zielgerichtete Therapie) gegen die nicht resezierbare lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben.

In die Studie wurden 902 Patienten eingeschlossen und randomisiert. Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 in beide Arme. Hierbei wurde eine Stratifizierung nach dem Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein) und dem PD-L1-Status (IC0 vs. IC1/2/3) vorgenommen.

In der IMpassion130 befanden sich 369 Patienten (40,9 %), deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen von $\geq 1\%$ aufwiesen (PD-L1 IC+ Population [IC1/2/3]). Dies entspricht der Zulassungspopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes. In diesem Dossier werden daher die Ergebnisse der IMpassion130 für die Zulassungspopulation der Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse sind in Tabelle 4-5 zusammengefasst.

Für die Beschreibung des Zusatznutzens wurden dabei für das progressionsfreie Überleben (PFS = Progression-Free Survival) und das Tumoransprechen (objektive Ansprechrare [ORR = Objective Response Rate] sowie Dauer des objektiven Ansprechens [DOR = Duration of Objective Response]) die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2018 herangezogen, da diese die Ergebnisse der präspezifizierten Primäranalyse darstellen. Dieser Datenschnitt wurde auch zur Analyse der patientenberichteten Endpunkte (Patient Reported Outcomes = PRO) (Symptomatik und Lebensqualität) verwendet.

Für das Gesamtüberleben (OS = Overall Survival) stellte der Datenschnitt vom 17.04.2018 die präspezifizierte 1. Analyse dar. Zu diesem Datenschnitt waren in der Gesamtpopulation 389 Todesfälle und damit 59 % der gemäß Fallzahlplanung insgesamt für die Studie erforderlichen Todesfälle eingetreten. Zum OS ist bereits eine präspezifizierte 2. Analyse (Datenschnitt vom 02.01.2019) erfolgt, welche reifere Daten liefert. Für diese Analyse wurden 530 Todesfälle erwartet, was 80 % der gemäß Fallzahlplanung insgesamt für die Studie erforderlichen Todesfälle entspricht. Tatsächlich eingetreten zum Zeitpunkt dieser Analyse waren 534 Todesfälle. Deshalb werden die Ergebnisse dieser präspezifizierten 2. Analyse im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Eine weitere präspezifizierte Analyse des Gesamtüberlebens ist noch ausstehend und wird ca. 56 Monate nach Einschluss des ersten Patienten (FPI = First-Patient-In) durchgeführt (FPI: 23.06.2015).

Für die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte werden die Ergebnisse des Food and Drug Administration (FDA) 3-Monate-Sicherheitsupdates vom 03.09.2018 herangezogen, da diese die aktuellen verfügbaren Daten zur Verträglichkeit darstellen. Eine Analyse der Verträglichkeitsendpunkte für die 2. Analyse des OS wurde nicht durchgeführt, da dieser Datenschnitt nur 4 Monate nach dem FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate erfolgt ist, und die Ergebnisse des FDA 3-Monate-Sicherheitsupdates konsistent zu denen des 1. Datenschnitts waren, der 4,5 Monate vor dem Sicherheitsupdate erfolgte.

In Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 wird ein Überblick über die im Dossier dargestellten Endpunkte und die jeweiligen Analysezeitpunkte der IMpassion130 gegeben. Die jeweilige Hauptanalyse wird zur Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen. Alle weiteren Analysen stellen ergänzende Analysen dar und werden nicht zur Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-3: Überblick über die im Dossier dargestellten Wirksamkeitsendpunkte und Datenschnitte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

	1. Datenschnitt vom 17.04.2018 (Primäranalyse PFS und Tumoransprechen; 1. Analyse OS)	2. Datenschnitt vom 02.01.2019 (2. Analyse OS)
PD-L1 IC+ ITT-Population Anzahl Patienten N	369	369
OS	Ergänzende Analyse ^a	Hauptanalyse
PFS	Hauptanalyse	Ergänzende Analyse ^a
Tumoransprechen (ORR, DOR)	Hauptanalyse	Ergänzende Analyse ^a
PRO Morbidity Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) Gesundheitsstatus (EQ-5D-VAS) Gesundheitsbezogene Lebensqualität HRQoL (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Hauptanalyse	n.d.
a: Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt. Diese werden nicht zur Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen.		
DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23 ; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n.d.: nicht durchgeführt; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichteter Endpunkt		

Tabelle 4-4: Überblick über die im Dossier dargestellten Verträglichkeitsendpunkte des FDA 3-Monate-Sicherheitsupdates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

	FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018
PD-L1 IC+ Safety-Population Anzahl Patienten N	366
Patienten mit UE Patienten mit UE Grad 3-4 Patienten mit UE Grad 3 Patienten mit UE Grad 4 Patienten mit UE Grad 5 Patienten mit SUE Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	Hauptanalyse
Patienten mit UE nach Preferred Terms Patienten mit UE von speziellem Interesse	Ergänzende Analyse ^a
<p>a: Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt. Diese werden nicht zur Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>FDA: Food and Drug Administration; N: Anzahl Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)	Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)	Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS) – ITT-Population			
<i>Ergänzende Analyse (Datenschnitt vom 17.04.2018 – 1. Analyse)</i>	64/185 (34,6) <i>Median in Monaten [95 %-KI]: 25,0 [22,6; NE]</i>	88/184 (47,8) <i>Median in Monaten [95 %-KI]: 15,5 [13,1; 19,4]</i>	<i>HR^a: 0,62 [0,45; 0,86] p^b = 0,0035</i>
Hauptanalyse (Datenschnitt vom 02.01.2019 – 2. Analyse)	94/185 (50,8) Median in Monaten [95 %-KI]: 25,0 [19,5; 30,7]	110/184 (59,8) Median in Monaten [95 %-KI]: 18,0 [13,6; 20,1]	HR ^a : 0,71 [0,54; 0,93] p ^b = 0,0133
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben (PFS, Prüfarzt-bewertet) – ITT-Population			
Hauptanalyse (Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse)	138/185 (74,6) Median in Monaten [95 %-KI]: 7,5 [6,7; 9,2]	157/184 (85,3) Median in Monaten [95 %-KI]: 5,0 [3,8; 5,6]	HR ^a : 0,62 [0,49; 0,78] p ^b < 0,0001
<i>Ergänzende Analyse (Datenschnitt vom 02.01.2019)</i>	149/185 (80,5) <i>Median in Monaten [95 %-KI]: 7,5 [6,7; 9,2]</i>	163/184 (88,6) <i>Median in Monaten [95 %-KI]: 5,3 [3,8; 5,6]</i>	<i>HR^a: 0,63 [0,50; 0,80] p^b < 0,0001</i>
Objektive Ansprechrate (ORR, Prüfarzt-bewertet) – Response-evaluable Population			
Hauptanalyse (Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse)	109/185 (58,9)	78/183 (42,6)	RR ^c : 1,39 [1,14; 1,70] p ^d = 0,0014
<i>Ergänzende Analyse (Datenschnitt vom 02.01.2019)</i>	109/185 (58,9)	77/183 (42,1)	<i>RR^c: 1,41 [1,15; 1,72] p^d = 0,0009</i>
Dauer des objektiven Ansprechens (DOR, Prüfarzt-bewertet) – DOR-evaluable Population			
Hauptanalyse (Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse)	70/109 (64,2) Median in Monaten [95 %-KI]: 8,5 [7,3; 9,7]	59/78 (75,6) Median in Monaten [95 %-KI]: 5,5 [3,7; 7,1]	HR ^a : 0,56 [0,39; 0,81] p ^b = 0,0017
<i>Ergänzende Analyse (Datenschnitt vom 02.01.2019)</i>	79/109 (72,5) <i>Median in Monaten [95 %-KI]: 8,5 [7,3; 10,2]</i>	63/77 (81,8) <i>Median in Monaten [95 %-KI]: 5,5 [3,7; 7,1]</i>	<i>HR^a: 0,57 [0,41; 0,81] p^b = 0,0013</i>

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)	Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)	Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – PRO-evaluable Population (Datenschnitt vom 17.04.2018)			
Fatigue	142/164 (86,6)	126/158 (79,7)	HR ^a : 1,06 [0,83; 1,35] p ^b = 0,6127
Übelkeit und Erbrechen	115/164 (70,1)	102/158 (64,6)	HR ^a : 1,01 [0,77; 1,33] p ^b = 0,9335
Schmerz	123/164 (75,0)	100/158 (63,3)	HR ^a : 1,34 [1,03; 1,76] p ^b = 0,0312
Dyspnoe	103/164 (62,8)	90/158 (57,0)	HR ^a : 1,03 [0,78; 1,37] p ^b = 0,8214
Schlaflosigkeit	90/164 (54,9)	76/158 (48,1)	HR ^a : 1,03 [0,75; 1,39] p ^b = 0,8629
Appetitverlust	97/164 (59,1)	93/158 (58,9)	HR ^a : 0,94 [0,70; 1,25] p ^b = 0,6608
Verstopfung	102/164 (62,2)	93/158 (58,9)	HR ^a : 0,95 [0,72; 1,26] p ^b = 0,7440
Diarrhoe	100/164 (61,0)	87/158 (55,1)	HR ^a : 1,12 [0,84; 1,49] p ^b = 0,4321
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23^e – PRO-evaluable Population (Datenschnitt vom 17.04.2018)			
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	139/164 (84,8)	124/158 (78,5)	HR ^a : 1,18 [0,92; 1,51] p ^b = 0,2054
Symptome im Brustbereich	67/164 (40,9)	60/158 (38,0)	HR ^a : 0,96 [0,67; 1,37] p ^b = 0,8132
Symptome im Armbereich	103/164 (62,8)	93/158 (58,9)	HR ^a : 0,99 [0,75; 1,31] p ^b = 0,9448
Gesundheitsstatus anhand der EQ-5D-VAS – PRO-evaluable Population (Datenschnitt vom 17.04.2018)			
EQ-5D-VAS	122/161 (75,8)	102/151 (67,5)	HR ^a : 1,07 [0,82; 1,40] p ^b = 0,5896

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)	Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)	Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – PRO-evaluable Population (Datenschnitt vom 17.04.2018)			
Globaler Gesundheitsstatus	121/164 (73,8)	104/158 (65,8)	HR ^a : 1,00 [0,77; 1,31] p ^b = 0,9822
Rollenfunktion	122/164 (74,4)	119/158 (75,3)	HR ^a : 0,91 [0,71; 1,18] p ^b = 0,4929
Körperliche Funktion	120/164 (73,2)	116/158 (73,4)	HR ^a : 0,97 [0,75; 1,25] p ^b = 0,7976
Emotionale Funktion	90/164 (54,9)	86/158 (54,4)	HR ^a : 0,91 [0,67; 1,22] p ^b = 0,5116
Kognitive Funktion	117/164 (71,3)	108/158 (68,4)	HR ^a : 0,96 [0,74; 1,26] p ^b = 0,7917
Soziale Funktion	120/164 (73,2)	110/158 (69,6)	HR ^a : 0,96 [0,74; 1,25] p ^b = 0,7926
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23^e – PRO-evaluable Population (Datenschnitt vom 17.04.2018)			
Körperbild	38/164 (23,2)	29/158 (18,4)	HR ^a : 1,19 [0,73; 1,93] p ^b = 0,4790
Zukunftsperspektive	93/164 (56,7)	78/158 (49,4)	HR ^a : 1,04 [0,77; 1,40] p ^b = 0,7772
Sexuelle Aktivität	56/164 (34,1)	54/158 (34,2)	HR ^a : 0,88 [0,60; 1,28] p ^b = 0,4954
Verträglichkeit – Safety-Population (FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)			
Patienten mit UE	185/185 (100)	177/181 (97,8)	HR ^f : 1,13 [0,92; 1,39] p ^b = 0,2418
Patienten mit UE Grad 3-4	97/185 (52,4)	73/181 (40,3)	HR ^f : 1,20 [0,89; 1,63] p ^b = 0,2337
Patienten mit UE Grad 3	96/185 (51,9)	70/181 (38,7)	HR ^f : 1,23 [0,90; 1,68] p ^b = 0,1841
Patienten mit UE Grad 4	11/185 (5,9)	9/181 (5,0)	HR ^f : 0,94 [0,39; 2,27] p ^b = 0,8855
Patienten mit UE Grad 5	2/185 (1,1)	1/181 (0,6)	HR ^f : 1,95 [0,18; 21,45] p ^b = 0,5800
Patienten mit SUE	43/185 (23,2)	31/181 (17,1)	HR ^f : 1,17 [0,74; 1,87] p ^b = 0,5007
Patienten mit Behandlungs- abbruch aufgrund UE	37/185 (20,0)	13/181 (7,2)	HR ^f : 2,34 [1,24; 4,41] p ^b = 0,0068

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)	Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)	Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<p>a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)</p> <p>b: Log-Rank-Test</p> <p>c: Log-binomiales Regressionsmodell</p> <p>d: Wald-Test</p> <p>e: Die Fragen zu Haarausfall (Symptomatik) und Freude an Sex (Lebensqualität) wurden nur beantwortet, wenn der Patient unter Haarausfall litt bzw. sexuell aktiv war. Es werden hierzu keine Ergebnisse gezeigt, da die Antwortraten zu gering waren.</p> <p>f: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell</p>			
<p>DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis bzw. Anzahl Responder; N: Anzahl Patienten; NE: Nicht bestimmbar; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der 2. Analyse des OS waren in der PD-L1 IC+ Population insgesamt 204 Todesfälle aufgetreten (94 [50,8 %] unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel und 110 [59,8 %] unter Placebo + nab-Paclitaxel). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,71 [0,54; 0,93]; $p = 0,0133$). Das Mortalitätsrisiko wurde somit um 29 % reduziert.

Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 25,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 18,0 Monate und wurde damit unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 7,0 Monate verlängert.

Zum Zeitpunkt der ergänzend dargestellten 1. Analyse des OS zeigten sich bereits ähnliche Ergebnisse. In der PD-L1 IC+ Population waren bis dahin insgesamt 152 Todesfälle aufgetreten (64 [34,6 %] unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel und 88 [47,8 %] unter Placebo + nab-Paclitaxel). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,45; 0,86]; $p = 0,0035$). Das Mortalitätsrisiko wurde somit um 38 % reduziert.

Das mediane OS betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 25,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 15,5 Monate und wurde damit unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 9,5 Monate verlängert.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse des PFS wurden insgesamt 295 PFS-Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen durch die Prüfarzte beobachtet. Dabei hatten weniger Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (138 [74,6 %]) ein Ereignis als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (157 [85,3 %]). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,78]; $p < 0,0001$).

Das mediane PFS betrug 7,5 Monate im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 5,0 Monate im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm und wurde damit durch die Gabe von Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 2,5 Monate verlängert.

Sowohl die Ergebnisse der ergänzenden Analyse des 2. Datenschnitts als auch die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalysen des durch das unabhängige Bewertungskomitee (IRC = Independent Review Committee) bewerteten PFS bestätigten die Ergebnisse der Primäranalyse.

Tumoransprechen

Objektive Ansprechrate

Die in der Primäranalyse durch den Prüfarzt bewertete ORR betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 58,9 % (109 Patienten) und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 42,6 % (78 Patienten) und war unter der Therapie mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel statistisch signifikant höher als unter Placebo + nab-Paclitaxel. Das relative Risiko (RR) [95 %-KI] betrug 1,39 [1,14; 1,70] mit $p = 0,0014$.

Sowohl die Ergebnisse der ergänzenden Analyse des 2. Datenschnitts als auch die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalysen der durch das IRC bewerteten ORR bestätigten die Ergebnisse der Primäranalyse.

Dauer des objektiven Ansprechens

Die mediane DOR betrug zum Zeitpunkt der Primäranalyse im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 8,5 Monate und war damit 3,0 Monate länger als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm mit einem Median von 5,5 Monaten. Es lag ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu der mit Placebo + nab-Paclitaxel vor (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,39; 0,81]; $p = 0,0017$).

Sowohl die Ergebnisse der ergänzenden Analyse des 2. Datenschnitts als auch die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalysen der durch das IRC bewerteten DOR bestätigten die Ergebnisse der Primäranalyse.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für 7 der 8 Symptomskalen des European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) und für alle Symptomskalen des European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23 (EORTC QLQ-BR23).

Lediglich für Schmerz zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,03; 1,76]; $p = 0,0312$). Es bestand bezüglich der Symptomskala Schmerz allerdings eine extrem unbalanzierte Ausgangslage zu Baseline: Die Patienten aus dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm hatten ein bedeutend niedrigeres Schmerzlevel zu Baseline als die Patienten aus dem Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Dies führte zu dem in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 beschriebenen Phänomen der „Regression zur Mitte“, welches möglicherweise die Ursache des negativen Effekts der Symptomskala Schmerz ist. Darüber hinaus zeigte sich, dass der beobachtete Unterschied keine Entsprechung bezüglich dem Auftreten mit Schmerz assoziierter unerwünschter Ereignisse findet.

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte somit insgesamt nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik.

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS

Es zeigte sich bei der visuellen Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens (EQ-5D-VAS) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Es zeigte sich weder für den globalen Gesundheitsstatus noch für die einzelnen Funktionsskalen/Items ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte somit nicht zu einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Verträglichkeit

Für 6 der 7 Hauptanalysen der Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse [UE], UE Grad 3-4, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE]) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Verträglichkeit wurde somit für den Großteil der UE-Kategorien, insbesondere auch in den schweren und schwerwiegenden Kategorien, durch die Hinzugabe von Atezolizumab nicht verschlechtert und war für die Kombinationstherapie vergleichbar mit der Monotherapie im Vergleichsarm.

Einzig für den Behandlungsabbruch aufgrund UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 2,34 [1,24; 4,41]; $p = 0,0068$). Bei Betrachtung der Gründe für den Behandlungsabbruch zeigte sich in beiden Armen ein breites Spektrum an angegebenen Erkrankungen. Für keinen einzelnen Preferred Term (PT) lagen statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten der Kombinationstherapie aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel vor.

Für die ergänzenden Analysen der UE von speziellem Interesse (AESI = Adverse Events of Special Interest) zeigte sich lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel für die immunvermittelte Hypothyreose. Hierbei handelte es sich jedoch ausschließlich um Ereignisse vom Grad 1 und 2 und kein Patient brach die Therapie wegen einer Hypothyreose ab. Zudem sind Hypothyreosen in der Regel mit einer Hormonersatztherapie gut behandelbar. Dieses Ergebnis zeigt insgesamt, dass die Kombination aus der Immuntherapie mit Atezolizumab und einer Chemotherapie nicht zu einer relevanten Beeinträchtigung der Patienten durch immunvermittelte UE führt.

Insgesamt spiegelten sich diese beiden Nachteile bei der Verträglichkeit nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität wider, was für die palliative Behandlungssituation von hoher klinischer Relevanz ist. Auch für die EORTC QLQ-BR23 Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigte sich kein Nachteil für die Kombination aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel.

Es wurden zudem keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.

Zusammenfassend zeigte sich v.a. im Hinblick darauf, dass hier eine Kombination aus Immunonkologikum und Chemotherapie mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen wird, ein insgesamt günstiges Sicherheitsprofil.

Subgruppenanalysen

In der Gesamtschau kann für keine der untersuchten Subgruppen von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen werden. Es ergibt sich keine Subgruppe, die konsistent Unterschiede in der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit aufweist. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht nach Subgruppen differenziert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

TNBC ist ein hochaggressiver Brustkrebsubtyp mit einer deutlich schlechteren Prognose gegenüber anderen Brustkrebsubtypen. Patienten mit fortgeschrittenem TNBC versterben im Median nach 10 bis 19 Monaten, selbst wenn sie eine Erstlinientherapie erhalten. Seit Jahren konnte mit keiner neuen Therapieoption in dieser Indikation eine Verlängerung des Überlebens erreicht werden. Die hohen Mortalitätsraten haben sich in den letzten Jahren kaum verändert. Zudem sind keine Therapien spezifisch für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC oder von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen, zugelassen. Es stehen lediglich die für die Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses im Allgemeinen zugelassenen Wirkstoffe zur Verfügung, die individuell in Mono- oder Kombinationstherapien eingesetzt werden. Chemotherapien stellen dabei immer noch den etablierten Standard dar. Die Einführung effektiverer und gleichzeitig verträglicher, innovativer Behandlungsoptionen für Patienten in diesem spezifischen Anwendungsgebiet ist daher dringend geboten.

Mit der Kombination aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel steht erstmalig eine innovative, spezifische Therapieoption zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen, zur Verfügung.

Die Bewertung des Zusatznutzens dieser neuen Therapieoption basiert auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130, in welcher Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit nab-Paclitaxel verglichen wird. Nab-Paclitaxel stellt hierbei eine adäquate Umsetzung der Taxan-haltigen zVT dar (Abschnitt 3.1 in Modul 3 A).

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde sowohl auf Studienebene als auch für alle Endpunkte als niedrig eingeschätzt. Aufgrund der hinreichend großen Kongruenz zwischen der Studienpopulation der RCT IMpassion130 und dem Patientenkollektiv in Deutschland sowie der Behandlungsstandards in der Studie ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz ergibt sich eine hohe Aussagesicherheit der Ergebnisse und damit eine Belegstärke der Kategorie „Hinweis“ für den Zusatznutzen.

In der folgenden Tabelle werden die Studienergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Verträglichkeit zusammengefasst und das daraus resultierende Ausmaß des Zusatznutzens dargestellt.

Tabelle 4-6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität (Datenschnitt vom 02.01.2019)		
<i>Gesamtüberleben (2. Analyse)</i>		
OS	HR ^a : 0,71 [0,54; 0,93] p ^b = 0,0133 Median in Monaten: 25,0 [19,5; 30,7] vs. 18,0 [13,6; 20,1]	Erheblicher Zusatznutzen
Morbidität (Datenschnitt vom 17.04.2018)		
<i>Progressionsfreies Überleben (Primäranalyse)</i>		
PFS (Prüfarzt-bewertet)	HR ^a : 0,62 [0,49; 0,78] p ^b < 0,0001 Median in Monaten: 7,5 [6,7; 9,2] vs. 5,0 [3,8; 5,6]	Beträchtlicher Zusatznutzen
<i>Tumoransprechen (Primäranalyse)</i>		
ORR (Prüfarzt-bewertet)	RR ^c : 1,39 [1,14; 1,70] p ^d = 0,0014	Beträchtlicher Zusatznutzen
DOR (Prüfarzt-bewertet)	HR ^a : 0,56 [0,39; 0,81] p ^b = 0,0017 Median in Monaten: 8,5 [7,3; 9,7] vs. 5,5 [3,7; 7,1]	
<i>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30</i>		
Fatigue	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	Kein Zusatznutzen ^e
Übelkeit und Erbrechen	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Schmerz	HR ^a : 1,34 [1,03; 1,76] p ^b = 0,0312	
Dyspnoe	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Schlaflosigkeit	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Appetitverlust	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Verstopfung	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Diarrhoe	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	

Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23^f</i>		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	Kein Zusatznutzen
Symptome im Brustbereich	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Symptome im Armbereich	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
<i>Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS</i>		
Gesundheitszustand	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	Kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt vom 17.04.2018)		
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30</i>		
Globaler Gesundheitsstatus	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	Kein Zusatznutzen
Rollenfunktion	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Körperliche Funktion	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Emotionale Funktion	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Kognitive Funktion	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Soziale Funktion	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23^f</i>		
Körperbild	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	Kein Zusatznutzen
Zukunftsperspektive	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Sexuelle Aktivität	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Verträglichkeit (FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)		
Patienten mit UE	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	Kein Zusatznutzen ^h
Patienten mit UE Grad 3-4	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Patienten mit UE Grad 3	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Patienten mit UE Grad 4	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	

Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit UE Grad 5	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Patienten mit SUE	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	HR ^a : 2,34 [1,24; 4,41] p ^b = 0,0068	
<p>a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)</p> <p>b: Log-Rank-Test</p> <p>c: Log-binomiales Regressionsmodell</p> <p>d: Wald-Test</p> <p>e: Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3</p> <p>f: Die Fragen zu Haarausfall (Symptomatik) und Freude an Sex (Lebensqualität) wurden nur beantwortet, wenn der Patient unter Haarausfall litt bzw. sexuell aktiv war. Es werden hierzu keine Ergebnisse gezeigt und bewertet, da die Antwortraten zu gering waren.</p> <p>g: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell</p> <p>h: Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4</p> <p>DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23 ; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,93]; $p = 0,0133$). Das Mortalitätsrisiko wurde somit um 29 % reduziert.

Das mediane Gesamtüberleben wurde unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 7,0 Monate auf 25,0 Monate verlängert.

Die Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zeigte damit eine bisher nie erreichte nachhaltige, sehr deutliche und klinisch hoch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Für das **Gesamtüberleben** ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt-bewertet, ko-primärer Endpunkt)

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,78]; $p < 0,0001$).

Das mediane PFS wurde unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel klinisch relevant um 2,5 Monate auf insgesamt 7,5 Monate verlängert und das Progressionsrisiko um 38 % gesenkt.

Für das **progressionsfreie Überleben** ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Tumoransprechen (objektive Ansprechrates und Dauer des objektiven Ansprechens, Prüfarzt-bewertet)

Die ORR war unter der Therapie mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel statistisch signifikant höher als unter Placebo + nab-Paclitaxel. Das RR [95 %-KI] betrug 1,39 [1,14; 1,70]; $p = 0,0014$.

Für die DOR zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,39; 0,81]; $p = 0,0017$). Die mediane DOR war dabei im

Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm mit 8,5 Monaten um 3,0 Monate länger als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm.

Beides stellt eine klinisch relevante Verbesserung dar.

Für das **Tumoransprechen** ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte insgesamt nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik.

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS

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

Gesamtschau Morbidität

Insgesamt zeigt sich für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel ein deutlicher und klinisch relevanter Vorteil:

- ein beträchtlicher Zusatznutzen für das progressionsfreie Überleben, die objektive Ansprechrate und die Dauer des objektiven Ansprechens sowie
- keine Verschlechterung der Symptomatik und des Gesundheitszustands unter der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Trotz der zusätzlichen Gabe von Atezolizumab wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht verschlechtert, sondern aufrechterhalten. Dies ist für Patienten, die im palliativen Setting behandelt werden, von hoher klinischer Relevanz.

Verträglichkeit

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte insgesamt nicht zu einer Verschlechterung der Verträglichkeit ausgenommen des Behandlungsabbruchs aufgrund UE. Dies spiegelte sich nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität wider, was für die palliative Behandlungssituation von hoher klinischer Relevanz ist. Auch für die EORTC QLQ-BR23 Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigte sich kein Nachteil für die Kombination aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel.

Insbesondere im Hinblick darauf, dass hier eine Kombination aus Immunonkologikum und Chemotherapie mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen wird, zeigt sich ein insgesamt günstiges Sicherheitsprofil.

Gesamtfazit

Für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, konnte unter der Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber einer Monochemotherapie mit nab-Paclitaxel eine nachhaltige und sehr deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens in einem bisher nicht erreichten Umfang um 7,0 Monate auf 25,0 Monate gezeigt werden. Die Krankheitsprogression wurde verzögert, das Tumoransprechen verbessert sowie die Dauer des Tumoransprechens wesentlich verlängert.

Damit steht gezielt für diese Patientenpopulation mit der Diagnose des hochaggressiven Brustkrebssubtyps TNBC mit schlechter Prognose, vergleichsweise jungem Alter, kurzem medianen Gesamtüberleben und schlechten Chancen auf eine erfolgreiche Therapie nun erstmalig eine völlig neue Therapieoption zur Verfügung, die eine Verlängerung des Gesamtüberlebens überhaupt, und zudem noch in diesem Ausmaß, ohne Verschlechterung der Lebensqualität bei insgesamt günstigem Sicherheitsprofil ermöglicht.

Insgesamt steht den Vorteilen beim Gesamtüberleben, beim progressionsfreien Überleben und beim Tumoransprechen sowie der aufrechterhaltenen Symptomatik und Lebensqualität lediglich der nachteilige Effekt für den Behandlungsabbruch aufgrund UE gegenüber. Dieser ist allerdings im Kontext mit dem für eine Therapie mit einer Kombination aus Immunonkologikum und Chemotherapie insgesamt günstigem Sicherheitsprofil und der nicht verschlechterten Symptomatik und Lebensqualität zu werten. Zusammenfassend überwiegen somit eindeutig die positiven Effekte, wobei insbesondere die beachtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens in einem Anwendungsgebiet, für das bislang noch keine spezifische Therapieoption zur Verfügung stand, hervorzuheben ist.

In der **Gesamtschau** ergibt sich vor dem Hintergrund der **Schwere der Erkrankung**, des **therapeutischen Bedarfs** sowie der **nachhaltigen und sehr deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens** ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, im Vergleich zur zVT zu bewerten?

Der G-BA hat hierfür folgende zVT festgelegt: „Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel.“ [1, 2]

Für die für diese Nutzenbewertung relevante Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130 wurde gezielt das Taxan nab-Paclitaxel als Kombinationspartner von Atezolizumab und als Komparator ausgewählt.

Nab-Paclitaxel ist die Albumin-gebundene Nanopartikelformulierung von Paclitaxel und als solche gegenüber konventionellen Paclitaxel-Formulierungen und Docetaxel wasserlöslich. Letztere sind aufgrund der hydrophoben Eigenschaften der Wirkstoffe auf den Einsatz von Lösungsvermittlern angewiesen, die zu einer Hypersensibilisierung führen können. Diese

Gefahr einer Hypersensibilisierung auf den Lösungsvermittler erfordert die Prämedikation mit Kortikosteroiden.

Durch die spezielle Formulierung von nab-Paclitaxel erhöht sich die Löslichkeit von Paclitaxel, so dass im Gegensatz zur Anwendung konventioneller Paclitaxel-Formulierungen oder Docetaxel keine Lösungsvermittler nötig sind. Insgesamt ist somit alleinig bei nab-Paclitaxel keine begleitende Kortikosteroidgabe, die die immunmodulatorische Wirkung von Atezolizumab kompromittieren könnte, erforderlich. Im direkten Vergleich zur Therapie mit nab-Paclitaxel lässt sich aufgrund der obsoleten Kortikoid-Prämedikation der Effekt der zusätzlichen Therapie mit Atezolizumab hinsichtlich Effektivität und vor allem hinsichtlich Sicherheit genau beschreiben.

Nab-Paclitaxel ist für die Erstlinientherapie des metastasierten Brustkrebses zwar nicht zugelassen und wird in der IMpassion130 in einem Dosierungsschema eingesetzt, das von dem für die Zweitlinientherapie zugelassenen abweicht. Dennoch sieht Roche nab-Paclitaxel als eine adäquate Umsetzung der Taxan-haltigen zVT an, da nab-Paclitaxel im eingesetzten Dosierungsschema eine vergleichbare Wirksamkeit wie die zugelassenen Taxane Paclitaxel und Docetaxel aufweist, von Leitlinienempfehlungen umfasst ist und eine relevante Option im Versorgungsalltag darstellt (Abschnitt 3.1 in Modul 3 A).

Die Bewertung erfolgt basierend auf den Daten aus der RCT IMpassion130 unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit.

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

Patientenpopulation

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. [3]

Intervention

Laut Fachinformation wird Atezolizumab (840 mg) an Tag 1 und 15 in Kombination mit nab-Paclitaxel (100 mg/m² KOF) an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq fortzuführen, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt. [3]

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2016-B-007) vom 28.04.2016 wurde durch den G-BA die folgende zVT für Atezolizumab im Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung von Patienten mit vorher unbehandeltem nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC festgelegt:

- „Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel“. [1]

Auf Nachfrage bestätigte der G-BA im Oktober 2018, dass für die Zulassungspopulation der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen, die zVT mangels entsprechender Behandlungsoptionen für diesen Biomarker in dieser Indikation ebenfalls gelte. [2]

Patientenrelevante Endpunkte

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

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

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben [3]
- Intervention: Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet (zugelassene Dosierung und Anwendung) [3]
- zVT: Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie (Abschnitt 3.1 in Modul 3 A)
- Patientenrelevante Endpunkte: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V, 5. Kapitel, 1. Abschnitt, § 5 Abs. 2 Satz 3 Verfahrensordnung des G-BA und § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV auf patientenrelevante Zielgrößen in den folgenden Dimensionen Bezug genommen werden [4-6]:
 - Mortalität
 - Morbidität
 - Lebensqualität
 - Verträglichkeit
- Studientyp: RCT – RCT und systematischen Übersichten von RCT wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet [7] (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 Verfahrensordnung des G-BA [4])
- Publikationstyp: Verfügbarkeit von Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern, Synopse oder Studienbericht verfügbar, Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen

Hinsichtlich der Studiendauer oder der Sprache wurde keine Einschränkung vorgenommen. Da die Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel laut Fachinformation bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftritt einer nicht kontrollierbaren Toxizität erfolgt, werden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen.

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben	A1	E1 nicht erfüllt
Intervention	E2	Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet (zugelassene Dosierung und Anwendung)	A2	E2 nicht erfüllt
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie	A3	E3 nicht erfüllt
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit 	A4	E4 nicht erfüllt
Studientyp	E5	RCT	A5	E5 nicht erfüllt
Publikationstyp	E6	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A6	E6 nicht erfüllt
Sprache	E7	Keine Einschränkung	A7	n.a.
Studiendauer	E8	Keine Einschränkung	A8	n.a.

A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs

Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Im Rahmen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde eine Studie identifiziert, die Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130, die zur Beantwortung der hier vorliegenden Fragestellung als geeignet angesehen und daher für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Der Komparator der Studie, nab-Paclitaxel, ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar nicht zugelassen, stellt nach Ansicht von Roche aber eine adäquate Umsetzung der Taxan-haltigen zVT dar (Abschnitt 3.1 in Modul 3 A).

Zusätzlich wurde eine Suche nach RCT für einen möglichen indirekten Vergleich gegenüber einer zugelassenen Therapieoption durchgeführt. Da in der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nur eine RCT identifiziert wurde, die Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet untersucht (IMpassion130), stellt der Komparator dieser RCT, nab-Paclitaxel, folglich den einzig möglichen Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich dar. Daher erfolgte die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche direkt nach RCT mit nab-Paclitaxel, in denen dieses gemäß dem in der IMpassion130 eingesetzten Dosierungsschema untersucht wurde.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT mit nab-Paclitaxel als Brückenkomparator entsprechen mit Ausnahme der Patientenpopulation, der Intervention und der zVT denen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Für die Patientenpopulation, die Intervention und die zVT sind die Ein- und Ausschlusskriterien wie folgt definiert:

- Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben
 - Es wurde zunächst keine Einschränkung auf Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen, vorgenommen, da die Erhebung des PD-L1-Status für die Behandlung mit bisher verfügbaren Therapieoptionen nicht relevant war und somit voraussichtlich von vorneherein zum Ausschluss aller Studien geführt hätte. Falls eine Studie alle weiteren Einschlusskriterien erfüllte, wurde geprüft, ob Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen, verfügbar sind.
- Intervention: nab-Paclitaxel gemäß dem in der RCT IMpassion130 eingesetzten Dosierungsschema (100 mg/m² KOF an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus)
- zVT: Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie (zugelassene Dosierung und Anwendung)
 - Es wurde nach Studien gesucht, in denen eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie gemäß zugelassener Dosierung und Anwendung eingesetzt wurden.

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien, RCT für indirekte Vergleiche

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben	A1	E1 nicht erfüllt
Intervention	E2	nab-Paclitaxel gemäß dem in der RCT IMpassion130 eingesetzten Dosierungsschema (100 mg/m ² KOF an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus)	A2	E2 nicht erfüllt
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie (zugelassene Dosierung und Anwendung)	A3	E3 nicht erfüllt
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit 	A4	E4 nicht erfüllt
Studientyp	E5	RCT	A5	E5 nicht erfüllt
Publikationstyp	E6	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A6	E6 nicht erfüllt
Sprache	E7	Keine Einschränkung	A7	n.a.
Studiendauer	E8	Keine Einschränkung	A8	n.a.
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; KOF: Körperoberfläche; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs				

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.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Um RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder für indirekte Vergleiche im vorliegenden Anwendungsgebiet zu identifizieren, wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, CENTRAL und EMBASE durchgeführt.

Die Suchstrategien wurden jeweils speziell im Hinblick auf die Syntax der einzelnen Datenbanken optimiert. Die Strategien für die Suche nach RCT in MEDLINE und EMBASE bestehen aus je 3 Blöcken: Intervention, Indikation und Studientyp. Für die Einschränkung auf den Studientyp wurde ein validierter Filter verwendet [8], welcher an die Syntax des verwendeten Datenbankhosts PROQUEST angepasst wurde. Weitere Einschränkungen (z. B. Datum, Sprache) wurden nicht vorgenommen.

In der Cochrane-Library Datenbank CENTRAL wurden nur die beiden Blöcke Intervention und Indikation miteinander verknüpft. Es wurden keine weiteren Einschränkungen vorgenommen.

Die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden über die Suchoberfläche von ProQuest Dialog[®] abgefragt (<http://search.proquest.com/professional/advanced>), die Datenbank CENTRAL über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages (The Cochrane Library: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>).

Die Suche in den Datenbanken erfolgte am 03.07.2019 für die Suche nach RCT für das zu bewertende Arzneimittel und am 04.07.2019 für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche. Es wurde keine zeitliche Einschränkung der Suche vorgenommen.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) bzw. Anhang 4-A2 (Suche nach RCT für indirekte Vergleiche) dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) bzw. Abschnitt 4.3.2.1.1.2 (Suche nach RCT für indirekte Vergleiche) dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 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.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suchen nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und nach RCT für indirekte Vergleiche wurden den Vorgaben entsprechend in den Studienregistern clinicaltrials.gov, ICTRP Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (WHO = World Health Organization), EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt.

Es wurden zunächst jeweils alle bekannten Synonyme und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels und der relevanten Intervention für die indirekten Vergleiche gesucht und abschließend die jeweiligen Ergebnisse exportiert. Alle Recherchen wurden, soweit möglich, über die jeweilige Basic Search durchgeführt. Bei den Registern clinicaltrials.gov, ICTRP und EU-CTR wurde die Suche zusätzlich auf die Indikation Brustkrebs eingegrenzt.

Da die Suchoberfläche von PharmNet.Bund nicht genügend Felder bietet, um die vollständige Suchstrategie auf einmal auszuführen, wurden in diesem Fall mehrere Recherchen durchgeführt und die Ergebnisse abschließend miteinander abgeglichen, um Duplikate zu eliminieren. Aus den exportierten Ergebnissen wurden anschließend die Studien gemäß den in Tabelle 4-7 bzw. Tabelle 4-8 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Die Suche in den Studienregistern erfolgte am 16.07.2019 für die Suche nach RCT für das zu bewertende Arzneimittel und am 16. bzw. 17.07.2019 für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche. Es wurde keine zeitliche Einschränkung der Suche vorgenommen.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B1 (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) bzw. Anhang 4-B2 (Suche nach RCT für indirekte Vergleiche) dokumentiert.

Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) bzw. Abschnitt 4.3.2.1.1.3 (Suche nach RCT für indirekte Vergleiche) dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden jeweils um Dubletten bereinigt. Die Beurteilung der Relevanz erfolgte zunächst, soweit möglich, anhand der Titel und/oder Abstracts. Treffer, die aufgrund der in 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft wurden, wurden ausgeschlossen. Arbeiten, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand der Titel und/oder Abstracts nicht möglich war, wurden im Volltext begutachtet und die Ausschlussgründe entsprechend

dokumentiert (Anhang 4-C1 für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anhang 4-C2 für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche). Der gesamte Auswahlprozess wurde jeweils von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Bei Diskrepanzen wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

Bei der Suche in Studienregistern wurde jeder Registereintrag ebenfalls unabhängig von 2 Reviewern beurteilt. Soweit sich in dieser Suche die Notwendigkeit eines Ausschlusses ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (Anhang 4-D1 für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anhang 4-D2 für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche).

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 der Publikation zur Studie.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 06.03.2019 werden dabei folgende Aspekte bewertet: [4]

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

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

Gemäß Verfahrensordnung des G-BA 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. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

- StudienzielItem 2b
- StudiendesignItems 3a, 3b
- Probanden/PatientenItems 4a, 4b
- Interventionen.....Item 5
- ZielkriterienItems 6a, 6b
- FallzahlItems 7a, 7b
- Randomisierung, Erzeugung der BehandlungsfolgeItems 8a, 8b
- Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge.....Item 9
- Randomisierung, DurchführungItem 10
- Verblindung.....Items 11a, 11b
- Statistische Methoden.....Items 12a, 12b

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

² 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.

³ 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.

- Patientenfluss.....Items 13a, 13b
- Aufnahme/RekrutierungItems 14a, 14b

Die entsprechenden Informationen sind in Anhang 4-E dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika:

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie IMpassion130 wird die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen (PD-L1 IC+ Population [IC1/2/3]), genau charakterisiert. Hierfür werden neben demografischen Charakteristika auch die den Krankheitsstatus beschreibenden Charakteristika betrachtet.

1) Demografische und allgemeine Charakteristika

- Alter
- Altersgruppen
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Rasse
- Körpergewicht

- Körpergröße
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)

2) Krankheitscharakteristika

- Vorherige Taxantherapie (Stratifikationsfaktor; Prüfbogen [CRF = Case Report Form], Interactive Voice/Web Response System [IxRS])
- Vorhandensein von Lebermetastasen (Stratifikationsfaktor; CRF, IxRS)
- Hirnmetastasen
- Isolierte Lymphknotenbeteiligung
- Lungenmetastasen
- Knochenmetastasen
- Krankheitsstadium zu Studienbeginn
- Tumorlast (Anzahl der Krankheitslokalisationen)
- Vorherige Antrazyklintherapie
- Vorherige (neo-)adjuvante Chemotherapie
- Zeit von der letzten Operation bis zur Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder der metastasierten Erkrankung
- Zeit von der Erstdiagnose bis zum lokalen Rezidiv oder der metastasierten Erkrankung

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Gesamtüberleben

Das OS wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen. Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und eines der wichtigsten Ziele neuer Therapieansätze für die palliative Behandlung einer fortgeschrittenen onkologischen Erkrankung. 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. [9-11]

Das OS war ein ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130, die für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Das OS wurde als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache definiert.

Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht als verstorben gemeldet waren, wurde zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, an welchem der Patient nachweislich noch am Leben war. Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, für die nach Studienbeginn (*Baseline*) keine weiteren Daten zum Gesamtüberleben vorlagen, wurde zum Datum der Randomisierung zensiert.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für Patienten der Zielpopulation im vorliegenden Dossier ist eine kurative Therapie nicht indiziert, da eine Heilung nicht mehr zu erwarten ist. Im Vordergrund der Therapie steht daher ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression. [12] Dadurch kann auch die Verschlechterung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verzögert werden. Dies ist unmittelbar patientenrelevant. Außerdem wird infolge einer Progression eine Umstellung der Therapie erforderlich, die wiederum zu weiteren Nebenwirkungen und Folgekomplikationen führen kann. Der Wert des PFS wird daher sowohl im Verzögern des Verschlechterns tumorbedingter Symptomatik als auch im Verzögern des Bedarfs für Folgetherapien, ausgelöst durch Tumorprogression, gesehen. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA = European Medicines Agency) bewertet ein verlängertes PFS als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt. [9] Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) betrachtet PFS ebenfalls als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. [13]

PFS war neben dem OS der weitere ko-primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie IMpassion130. Das PFS war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Zeitpunkt des Auftretens einer Krankheitsprogression, bewertet durch den Prüfarzt (INV-PFS = Investigator-assessed PFS) gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1, oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Das PFS von Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Analyse keine Krankheitsprogression aufwiesen und nicht verstorben waren, wurde zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Das PFS von Patienten, die nach Baseline keine Tumorbeurteilung aufwiesen, wurde zum Datum der Randomisierung + 1 Tag zensiert. Zusätzlich erfolgte eine Bewertung des PFS durch ein unabhängiges Bewertungskomitee.

Tumoransprechen (objektive Ansprechrates und Dauer des objektiven Ansprechens)

Da der Erhebung des Tumoransprechens die Messung der Veränderung der Tumormasse 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. [14, 15] Auch die FDA akzeptiert die objektive Ansprechrates als validen Wirksamkeitsendpunkt und zieht diesen zur Erteilung der Zulassung heran. [11, 16]

Es ist davon auszugehen, dass ein gutes Therapieansprechen und die damit einhergehende Verringerung der Tumormasse, die durch die objektive Ansprechrates abgebildet werden,

zumindest indirekt einen positiven Einfluss auf die Symptomatik haben. [17, 18] Ziel der palliativen Therapie ist es, die Erkrankung über möglichst lange Zeit zu kontrollieren, tumorbedingte Symptome zu verhindern, die Progression der Erkrankung hinauszuzögern und eine Verlängerung der Überlebenszeit bei Erhalt der Lebensqualität zu erzielen. [19, 20] Das Ansprechen des Tumors auf die Therapie und die Dauer des objektiven Ansprechens sind in vielen Indikationen somit oft mit einem direkten Nutzen für den Patienten verbunden. Ein gutes und dauerhaftes Ansprechen auf die Therapie wird von den Patienten als positiv empfunden. [21] Die DGHO sieht in der Beurteilung von Ansprechen und Progression gemäß RECIST eine validierte, standardisierte und robuste Methode der Messung des Krankheitsverlaufs. [13, 22, 23]

Für Roche stellen sowohl das Tumoransprechen als auch die Dauer des Tumoransprechens eigenständige, patientenrelevante Endpunkte für die Morbidität dar. In der palliativen Situation ist das Ansprechen für den Patienten direkt fassbar und wirkt sich positiv auf seine Lebensqualität aus. [24-27]

Das Tumoransprechen wurde in der IMpassion130 mittels der sekundären Endpunkte ORR und DOR erhoben.

Objektive Ansprechrage

Die ORR war als Anteil der Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn (Baseline) definiert, bei welchen sich ein partielles Ansprechen (PR = Partial Response) oder vollständiges Ansprechen (CR = Complete Response) zeigte. Die Bewertung eines Ansprechens erfolgte durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1. Zusätzlich erfolgte eine Bewertung des Ansprechens durch ein unabhängiges Bewertungskomitee.

Alle randomisierten Patienten, deren Erkrankung zur Baseline-Visite messbar war (Bewertung durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1), wurden in die Analyse eingeschlossen und bildeten die ORR-auswertbare Population (Response-evaluable Population). Eine Bestätigung der PR oder CR war nicht erforderlich. Patienten, die keine PR oder CR gemäß der RECIST v1.1 zeigten, und Patienten, für die nach Baseline keine Tumorbeurteilung (post-baseline tumor assessment) durchgeführt wurde, wurden als Non-Responder gewertet.

Dauer des objektiven Ansprechens

Die DOR wurde nur für Patienten berechnet, die ein objektives Ansprechen (CR oder PR) zeigten (DOR-evaluable Population). Sie wurde definiert als Zeit zwischen dem ersten Auftreten einer CR oder PR und einer Krankheitsprogression (Bewertung durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1) oder dem Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Zusätzlich erfolgte eine Bewertung durch ein unabhängiges Bewertungskomitee.

Patienten, die weder eine Krankheitsprogression erfuhren noch verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung zensiert. Falls nach dem ersten Erreichen einer CR oder PR keine weitere Tumorbeurteilung erfolgte, wurde der Patient zum

Zeitpunkt des ersten Auftretens einer CR oder PR zensiert. Wie zuvor beschrieben, war eine Bestätigung der vom Prüfarzt bewerteten PR oder CR nicht erforderlich.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Sowohl die maligne fortgeschrittene Grunderkrankung als auch die onkologische Therapie können zu einer Verschlechterung von Symptomen führen. In der palliativen Situation gilt es als Behandlungserfolg, wenn die Verschlechterung von Symptomen verzögert werden kann.

Die anhand von validierten Patientenfragebögen erfasste Veränderung in der Symptomatik ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV ein patientenrelevanter Therapieeffekt und gilt auch gemäß des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität. [4, 5, 7] Die beiden zur Bewertung der Symptomatik verwendeten Messinstrumente sind validiert und wurden bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Mammakarzinom akzeptiert. [28-30]

Veränderungen in der Symptomatik von mindestens 10 Punkten sind dabei als klinisch relevant zu werten. [29, 31-34] Dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA, der in seinen Beurteilungen eine minimale Differenz, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird (MID = Minimal Important Difference), von 10 Punkten akzeptiert. [35, 36]

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der symptomatischen Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. [37, 38] 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 [37-39]:

- 1) Eine Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität (2 Items)
- 2) 5 Funktionsskalen: körperliche Funktion (5 Items), kognitive Funktion (2 Items), emotionale Funktion (4 Items), soziale Funktion (2 Items), Rollenfunktion (2 Items)
- 3) 3 Symptomskalen: Fatigue (3 Items), Schmerz (2 Items), Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- 4) 6 Einzel-Items: Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhoe 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 (mit Ausnahme des Items Finanzielle Schwierigkeiten, da es sich hierbei nicht um ein klinisches Symptom handelt).

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. [39] Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet.

Folgende Skalen werden im vorliegenden Dossier zur Bewertung der Symptomatik unter der Endpunktkategorie „Morbidität“ dargestellt (Nummer der jeweiligen Frage [n]):

- Fatigue: Symptomskala bestehend aus 3 Fragen (Nr. 10, 12, 18)
- Übelkeit und Erbrechen: Symptomskala bestehend aus 2 Fragen (Nr. 14, 15)
- Schmerz: Symptomskala bestehend aus 2 Fragen (Nr. 9, 19)
- Dyspnoe: Einzelfrage (Nr. 8)
- Schlaflosigkeit: Einzelfrage (Nr. 11)
- Appetitverlust: Einzelfrage (Nr. 13)
- Verstopfung: Einzelfrage (Nr. 16)
- Diarrhoe: Einzelfrage (Nr. 17)

Für alle Symptomskalen wird die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (TTD = Time-to-Deterioration) der jeweiligen Symptomskala (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) dargestellt.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird die HR für die Zeit bis zur Verschlechterung um die MID als primär relevant betrachtet, wobei die Ereignisse über die gesamte Studiendauer hinweg betrachtet wurden.

In der Time-to-Event (TTE)-Analyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung des Scores um ≥ 10 Punkte aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen. Eine Bestätigung der Verschlechterung zum Zeitpunkt der darauf folgenden Bewertung war nicht erforderlich. Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung keine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aufgetreten war, wurden mit diesem Datum zensiert. Weitere Verschlechterungen sowie Verbesserungen nach dem erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte werden bei dieser Art der Analyse nicht berücksichtigt. Für die Analyse wurden ausschließlich Patienten mit Ausgangswerten (*Baseline*) und mindestens einem Folgewert (*post-Baseline*) berücksichtigt (PRO-evaluable Population).

EORTC QLQ-BR23

Der EORTC QLQ-BR23 ist ein Brustkrebs-spezifisches Modul des EORTC QLQ-C30 und umfasst 23 Fragen aus den 4 Dimensionen Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive, sowie 3 Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich) und ein Item (Belastung durch Haarausfall). [40] Für die Symptomskalen und das Item Belastung durch Haarausfall beinhalten die Fragebögen eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“. Die Auswertung erfolgte gemäß dem Scoring Manual des Fragebogens. [39]

Folgende Skalen werden im vorliegenden Dossier zur Bewertung der Symptomatik unter der Endpunktkategorie „Morbidity“ dargestellt:

- Nebenwirkungen der systemischen Therapie
- Symptome im Brustbereich
- Symptome im Armbereich
- Belastung durch Haarausfall

Für alle Symptomskalen wird die TTD der jeweiligen Symptomskala (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) dargestellt.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird die HR für die Zeit bis zur Verschlechterung um die MID als primär relevant betrachtet, wobei die Ereignisse über die gesamte Studiendauer hinweg betrachtet wurden.

In der TTE-Analyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung des Scores um ≥ 10 Punkte aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen. Eine Bestätigung der Verschlechterung zum Zeitpunkt der darauf folgenden Bewertung war nicht erforderlich. Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung keine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aufgetreten war, wurden mit diesem Datum zensiert. Weitere Verschlechterungen sowie Verbesserungen nach dem erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte werden bei dieser Art der Analyse nicht berücksichtigt. Für die Analyse wurden ausschließlich Patienten mit Ausgangswerten (*Baseline*) und mindestens einem Folgewert (*post-Baseline*) berücksichtigt (PRO-evaluable Population).

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS

Der EQ-5D-Index (berechnet mit 5 Fragen) misst die (präferenzbasierte) gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D misst den subjektiven Gesundheitsstatus einer Person. Die 5 Fragen und die VAS können unabhängig voneinander ausgefüllt werden. Für das vorliegende Dossier wird ausschließlich die VAS herangezogen. Hierbei gibt der Patient seinen aktuellen Gesundheitszustand in einem Bereich zwischen 0

(schlechtmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) an. Sowohl die maligne fortgeschrittene Grunderkrankung als auch die onkologische Therapie können zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands führen. In der palliativen Situation gilt es als Behandlungserfolg, wenn diese Verschlechterung verzögert werden kann.

Die EQ-5D-VAS stellt ein validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Bewertung des Gesundheitszustandes dar und kommt daher häufig in onkologischen Studien zum Einsatz. [41] Sie wurde bereits in mehreren Nutzendossiers dargestellt und vom G-BA anerkannt und bewertet. [42, 43]

Für die EQ-5D-VAS wird die TTD (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) dargestellt.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird die HR für die Zeit bis zur relevanten Verschlechterung um die MID als primär relevant betrachtet, wobei die Ereignisse über die gesamte Studiendauer hinweg betrachtet wurden.

In der TTE-Analyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung des Scores um ≥ 10 Punkte aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen. Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung keine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aufgetreten war, wurden mit diesem Datum zensiert. Für die Analyse wurden ausschließlich Patienten mit Ausgangswerten (*Baseline*) und mindestens einem Folgewert (*post-Baseline*) berücksichtigt (PRO-evaluable Population).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Sowohl die maligne fortgeschrittene Grunderkrankung als auch die onkologische Therapie können zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. In der palliativen Situation gilt es als Behandlungserfolg, wenn die Verschlechterung der Lebensqualität verzögert werden kann.

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. [10] Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten sollte durch eine Behandlung im optimalen Fall verbessert, jedoch auf jeden Fall nicht verschlechtert, [23] und in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst und operationalisiert werden. [7, 44, 45]

Diese Anforderungen sind für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-BR23 erfüllt. Beide Fragebögen gelten als durch zahlreiche Validierungsstudien sehr gut validierte Instrumente und zählen zu den am häufigsten in onkologischen Studien eingesetzten und am

weitesten entwickelten Instrumenten zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Brustkrebspatienten. [46] Beide Fragebögen sowie die MID von 10 Punkten wurden bereits in anderen frühen Nutzenbewertungen beim Mammakarzinom von G-BA und IQWiG akzeptiert. [28, 29, 35, 36]

Wie zuvor beschrieben, erfassen die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 neben der Symptomatik auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden der Endpunktkategorie „Morbidität“ zugeordnet, der allgemeine Gesundheitszustand (GHS = Global Health Status)/die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL = Health-Related Quality of Life) und die Funktionsskalen der Endpunktkategorie „Lebensqualität“. Entsprechend werden hierunter folgende Skalen berichtet (Nummer der jeweiligen Frage[n]):

- Globaler Gesundheitsstatus/HRQoL bestehend aus 2 Fragen (Nr. 29 und 30)
- Körperliche Funktion bestehend aus 5 Fragen (Nr. 1-5)
- Rollenfunktion bestehend aus 2 Fragen (Nr. 6 und 7)
- Emotionale Funktion bestehend aus 4 Fragen (Nr. 21-24)
- Kognitive Funktion bestehend aus 2 Fragen (Nr. 20 und 25)
- Soziale Funktion bestehend aus 2 Fragen (Nr. 26 und 27)

Die Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 werden der Endpunktkategorie „Morbidität“ zugeordnet, die funktionellen Aspekte der Kategorie „Lebensqualität“. Dementsprechend werden hier folgende Skalen berichtet:

- Körperbild
- Zukunftsperspektive
- Sexuelle Aktivität
- Freude an Sex

Für alle Skalen wird die TTD der jeweiligen Skala (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) dargestellt.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird die HR für die Zeit bis zur relevanten Verschlechterung um die MID als primär relevant betrachtet, wobei die Ereignisse über die gesamte Studiendauer hinweg betrachtet wurden.

In der TTE-Analyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung des Scores um ≥ 10 Punkte aufwies,

unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen. Eine Bestätigung der Verschlechterung zum Zeitpunkt der darauf folgenden Bewertung war nicht erforderlich. Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung keine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aufgetreten war, wurden mit diesem Datum zensiert. Weitere Verschlechterungen sowie Verbesserungen nach dem erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte werden bei dieser Art der Analyse nicht berücksichtigt. Für die Analyse wurden ausschließlich Patienten mit Ausgangswerten (*Baseline*) und mindestens einem Folgewert (*post-Baseline*) berücksichtigt (PRO-evaluable Population).

Verträglichkeit

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 21.0) kodiert. Die Daten zu den UE wurden nach Häufigkeit und nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad des National Cancer Instituts (NCI), Version 4.0, [47] dargestellt. Laut Studienprotokoll sollten Ereignisse, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden können, nicht als unerwünschte Ereignisse erfasst werden. Unerwünschte Ereignisse können eine direkte Übertragung der Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) auf in klinischen Studien messbare Endpunkte sein. Abweichungen eines Laborparameters, die vom Patienten nicht wahrgenommen werden, stellen nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar.

Es werden folgende Endpunkte dargestellt:

- Patienten mit UE
- Patienten mit UE Grad 3-4 inkl. der separaten Darstellung der Grade 3 und 4
- Patienten mit UE Grad 5
- Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE)
- Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE
- Ergänzende Darstellung: Patienten mit spezifischen UE
 - Patienten mit UE nach PT
 - Häufigste UE Grad 3-4, die bei ≥ 2 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten
 - Häufigste SUE, die bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten
 - UE, die in mindestens einem Behandlungsarm zum Behandlungsabbruch führten
 - Patienten mit AESI

Statistische Analyse

Die für das vorliegende Dossier durchgeführten Analysen basieren auf der Zulassungspopulation der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen. Diese wurde nach dem ITT-Prinzip („as randomized“) ausgewertet. Patienten wurden dabei für die statistische Auswertung dem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet. Die Analysen für die Endpunkte zur Verträglichkeit beruhen auf der Safety-Population, d. h. alle Patienten mit mindestens einer Applikation der Studienmedikation in jeglicher Dosierung. Für diese Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah.

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, zugehöriges 95 %-KI sowie p-Werte dargestellt. Die maßgebliche Bewertung der Signifikanz eines Ergebnisses beruht immer auf dem Konfidenzintervall.

Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) und vorherige Taxantherapie (ja vs. nein) zu Studienbeginn in das Modell einbezogen. Der PD-L1-Status (IC0 vs. IC1/2/3) war ebenfalls ein Stratifikationsfaktor. Da die für das Dossier relevante Teilpopulation aber nur die Patienten umfasst, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen (PD-L1 IC+ Population [IC1/2/3]), wird dieser Faktor nicht in das Modell einbezogen.

Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorlagen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen. Aufgrund der zum Teil kleinen Fall- und Ereigniszahl wurde auch bei den Subgruppenanalysen auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

Time-to-Event-Analysen

TTE-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert. In dem Modell für die Wirksamkeitsendpunkte wurden neben dem Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils die HR und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen Log-Rank-Test dargestellt. Die Berechnungen wurden in SAS[®] mit Hilfe der Verfahren PHREG und LIFETEST vorgenommen. Es wurden Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) erstellt.

Analyse patientenberichteter Endpunkte

Endpunkte mit validiertem oder etabliertem Schwellenwert, der ein klinisch relevantes Ansprechen darstellt (MID), wurden mittels Responderanalysen interpretiert. Maßgeblich war hierbei inhaltlich eine Verschlechterung des Zustands von mindestens der MID. Als

Verschlechterung gilt bei den Symptomskalen eine Erhöhung und bei den Funktionsskalen eine Reduktion des Scores. Es wurden TTE-Analysen nach den oben beschriebenen Methoden angefertigt.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen wurden die Verträglichkeitsendpunkte mit oben beschriebenen TTE-Analysen ausgewertet. Das erstmalige Auftreten eines UE definierte hierbei ein Event.

Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte nicht.

Die Inzidenzen für die Darstellung der UE nach Schweregrad können sich von jenen des klinischen Prüfungsberichts (CSR = Clinical Study Report) bzw. des Berichts des FDA 3-Monate-Sicherheitsupdates unterscheiden, da für die TTE-Analysen das erstmalige Auftreten eines UE in der jeweiligen Schwereklasse verwendet wird. Für die reinen Inzidenzen wird demgegenüber ein UE nur in der schwersten Kategorie gezählt.

Analyse binärer Endpunkte

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

Die oben aufgeführten Effektmaße wurden modellbasiert mittels eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Für die Analyse von binären Endpunkten, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren in das Modell einbezogen (mit Ausnahme des PD-L1-Status, da die für das Dossier relevante Teilpopulation nur die PD-L1 IC+ Population [IC1/2/3] umfasst). Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS[®] und der Prozedur GENMOD durchgeführt.

Methodik der Interaktionstestberechnung

Für die Subgruppenanalysen wurden Tests auf Interaktionen durchgeführt. Diese Tests wurden für die TTE-Analysen in SAS[®] mit Hilfe des Verfahrens PROC PHREG durchgeführt. Dafür wurde ein Interaktionsterm (Treatment-by-subgroup) in das unstratifizierte Modell eingefügt und ein Likelihood-Ratio-Test nach dem Modell ohne Interaktionsterm berechnet. Typ-3-Tests wurden mit der Option Likelihood-Ratio-Test spezifiziert. Die Methode zum Auflösen von Bindungen wurde mit „ties = discrete“ spezifiziert. Die Interaktionstests für das RR wurden auch in SAS[®] mit Hilfe der Verfahren PROC GENMOD durchgeführt. Die p-Werte wurden ebenfalls mittels eines Likelihood-Ratio-Tests auf Interaktion des Behandlungseffektes in einem logistischen Modell berechnet.

Typ-3-Tests wurden mit der Option Likelihood-Ratio-Test und der zusätzlichen Option „coding = effect“ spezifiziert.

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 Effekten⁴ 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 verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ 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

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

⁵ 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.

⁶ 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 relevante Studie im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Es wird deshalb auf die Darstellung und Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen zum progressionsfreien Überleben, der objektiven Ansprechrate sowie der Dauer des objektiven Ansprechens

Für die Prüfarzt-bewerteten Ergebnisse des PFS, der ORR sowie der DOR werden zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse als Sensitivitätsanalysen die IRC-bewerteten Ergebnisse dargestellt. Für die Operationalisierung wird auf Abschnitt 4.2.5.2 und Abschnitt 4.3.1.3.1.2 verwiesen. Für diese Analysen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Untersuchte Subgruppen mit Rationale

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffektes von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo mit nab-Paclitaxel zu erhalten, wurden für das vorliegende Dossier Subgruppen gemäß folgenden Kriterien untersucht:

Für alle Hauptanalysen der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte wurden Subgruppenanalysen für die nach SGB V relevanten Subgruppen durchgeführt (Tabelle 4-9). Dies beinhaltet grundsätzlich die Subgruppen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte.

Brustkrebs kommt bei Männern nur selten vor (etwa 1 % aller Brustkrebsneudiagnosen). [48] In der Zulassungspopulation für das hier vorliegende Anwendungsgebiet (PD-L1 IC+ Population) betrug der Anteil männlicher Patienten 0,3 % (n = 1). Deshalb wird auf die Darstellung der Subgruppenanalyse für das Merkmal Geschlecht verzichtet.

Für die Wirksamkeitsendpunkte werden zusätzlich Subgruppenanalysen zu den Stratifikationsfaktoren dargestellt. In der Studie IMpassion130 waren dies Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein), vorherige Taxantherapie (ja vs. nein) und PD-L1-Status (IC0 vs. IC1/2/3).

Da im Dossier entsprechend der Zulassung nur die Teilpopulation der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen (IC1/2/3), dargestellt und zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen wird, werden für den Stratifikationsfaktor PD-L1-Status keine Subgruppenanalysen dargestellt.

ECOG-PS und Tumorlast gelten als wichtige Indikatoren für die Krankheitsschwere und wurden daher als Subgruppen ausgewählt.

Tabelle 4-9: Übersicht über die im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

Subgruppen	Wirksamkeit^a (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)	Verträglichkeit^b
<i>Altersgruppe (in Jahren)</i> 18-40 41-64 ≥ 65	x	x
<i>Krankheitsschwere – ECOG-PS</i> 0 1	x	x
<i>Krankheitsschwere – Tumorlast (Anzahl der Tumorlokalisationen)</i> 0-3 > 3	x	x
<i>Geografische Region</i> Europa Nordamerika Asien & Australien Lateinamerika	x	x
<i>Vorhandensein von Lebermetastasen</i> Ja Nein	x	n.d.
<i>Vorherige Taxantherapie</i> Ja Nein	x	n.d.
<p>a: OS, PFS, Tumoransprechen (ORR, DOR), Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und der EQ-5D-VAS, gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23</p> <p>b: Patienten mit UE, Patienten mit UE Grad 3-4, Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5, Patienten mit SUE, Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE</p> <p>DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23 ; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; n.d.: nicht durchgeführt; ORR: Objektive Ansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

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

Alter

Laut Fachinformation ist Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Anwendung bei erwachsenen Patienten indiziert. Sowohl die europäische als auch die amerikanische Zulassungsbehörde fordern ausdrücklich eine gesonderte Betrachtung von älteren Patienten. Laut EMA zählen Patienten ab 65 Jahren zur geriatrischen Population. [49-52] In der Studie IMpassion130 wurden aufgrund des früheren Erkrankungsalters der Patienten mit TNBC als Trennpunkte 18-40 Jahre, 41-64 Jahre und ≥ 65 Jahre ausgewählt.

Krankheitsschwere – ECOG-PS

Der Faktor Krankheitsschwere wird über den Allgemeinzustand, gemessen als ECOG-PS, und die Tumorlast abgedeckt. Der Allgemeinzustand gilt als prognostischer Faktor für das metastasierte Mammakarzinom. [19, 20, 53] Dabei wird bei einem guten Allgemeinzustand von einer besseren Prognose ausgegangen. In der Studie IMpassion130 wurde der ECOG-PS bei Studieneinschluss gemessen. Die Differenzierung erfolgt nach den Stadien, welche die Skala zur Messung des ECOG-PS vorgibt. Einschlusskriterium war ein ECOG-PS von 0 oder 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 eine ambulante Behandlung noch möglich ist. [54] Gemäß den Einschlusskriterien der Studie hatten bis auf einen Patienten mit ECOG-PS 2, der fälschlicherweise eingeschlossen wurde, alle Patienten zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0 oder 1. Der eine Patient mit ECOG-PS 2 wurde für die Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt.

Krankheitsschwere – Tumorlast

Die Subgruppe Tumorlast wird nach der Anzahl der Tumorlokalisationen in 0-3 und > 3 aufgeteilt und stellt zusätzlich zum ECOG-PS eine Subgruppe zur Krankheitsschwere dar. Patienten mit hoher Tumorlast haben einen wesentlich ungünstigeren Krankheitsverlauf. [55]

Geografische Region

Es erfolgte eine Subgruppenanalyse nach geografischen Regionen, wodurch der Einfluss eventuell unterschiedlicher Versorgungssituationen untersucht wurde. Es wurden die Regionen Europa, Nordamerika, Asien & Australien und Lateinamerika untersucht. Zunächst wurde Australien als separater Trennpunkt ausgewählt. Wegen zu geringer Fallzahlen wurde Australien dann jedoch mit Asien kombiniert. 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 International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH] E9 nennt hier explizit die Onkologie [Mortalitätsstudien]).
- Zentren – Hoher Anteil kleiner Zentren (d. h. wenige Patienten). Diese liefern vielfach zufällige bzw. wenig belastbare Effekte.
- Länder – Ist der Anteil der kleinen Zentren/Länder im Sinne von wenigen Patienten hoch, so macht ein Fokus auf diese keinen Sinn (ICH E9). Dies gilt insbesondere in bestimmten Indikationen, in denen es keine Anhaltspunkte dafür gibt, dass der Zentreffekt Einfluss auf die Primär- und Sekundärvariablen hat. Die ICH E9 erwähnt hier beispielhaft Mortalitätsstudien.

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

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

Tabelle 4-10: Darstellung der Häufigkeiten von Zentren, Ländern und Regionen in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten bzw. ≥ 10 Patienten pro Arm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

Kategorie	Zentrum			Land			Region		
	n	%	% rand. Pat.	n	%	% rand. Pat.	n	%	% rand. Pat.
Total	168	100,0	100,0	35	100,0	100,0	4	100,0	100,0
< 10 Pat./Arm	168	100,0	100,0	30	85,7	52,6	0	0	0
≥ 10 Pat./Arm	0	0	0	5	14,3	47,4	4	100,0	100,0

n: Anzahl der jeweiligen Einheit (Zentrum, Land, Region); Pat.: Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); rand.: randomisiert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Aus Tabelle 4-10 wird ersichtlich, dass erst die Ebene Region robuste Daten liefert. Hier haben alle Regionen ≥ 10 Patienten/Arm. Auf Länderebene überwiegt die Anzahl mit < 10 Patienten/Arm, auf Zentrumsebene gibt es kein einziges Zentrum mit ≥ 10 Patienten/Arm.

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

Vorhandensein von Lebermetastasen

Patienten mit Lebermetastasen, stellvertretend für Patienten mit viszerale Metastasen, haben eine wesentlich schlechtere Prognose als Patienten mit nicht-viszerale Metastasen wie z. B. in Knochen oder Haut. [19, 20, 53] Dazu liegen Untersuchungen aus Kollektiven von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom vor. [56-58] Daher wurde das Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein von Lebermetastasen bei Studienbeginn in der Studie IMpassion130 als potenzieller Effektmodifikator sowie als Stratifikationsfaktor berücksichtigt.

Vorherige Taxantherapie

Taxane zählen zu den Standardtherapien in der (neo)adjuvanten Behandlung von Patienten mit TNBC. [19, 20, 59, 60] Das Therapieansprechen verringert sich in der Regel mit jeder weiteren nachfolgenden Therapie. [61] Eine Vorbehandlung mit Taxanen im Vergleich zu keiner Vorbehandlung wurde daher als potenzieller Effektmodifikator sowie als Stratifikationsfaktor berücksichtigt.

Methodik der Selektion relevanter Subgruppen

Für alle Wirksamkeitsendpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) wurden Subgruppenanalysen zu allen Merkmalen durchgeführt. Für die Verträglichkeitsendpunkte wurden Subgruppenanalysen zu allen SGB V-relevanten Subgruppen durchgeführt.

Liefert der Interaktionstest einen p-Wert $\geq 0,05$, so erfolgt keine spezifische Darstellung der Subgruppenergebnisse und der Effektschätzer in den Subgruppen, sondern lediglich die Darstellung des Gesamtschätzers. Ist der p-Wert $< 0,05$, werden die Ergebnisse separat für jede Kategorie der Subgruppe berichtet. Die Darstellung erfolgt analog zur Darstellung der Endpunktergebnisse. Eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests wird nicht vorgenommen.

Die Darstellung 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 Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. 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“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, 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 ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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.*

⁷ 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.

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

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

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

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

¹² 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.

- *Genauere 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.*

Es wurde eine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt. Da in dieser keine relevante RCT identifiziert werden konnte, wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt (Abschnitt 4.3.2.1.1). Es wird deshalb auf die Darstellung und Beschreibung der Methodik eines indirekten Vergleiches verzichtet. In die betreffenden Abschnitte wird „Nicht zutreffend“ eingetragen.

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 4-11: 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
IMpassion130 WO29522 NCT02425891 EudraCT No: 2014-005490-37 JPRN-JapicCTI- 163282	ja	ja	laufend	Beginn 06/2015 bis voraussichtlich 04/2020	A: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. B: Placebo + nab- Paclitaxel
IMpassion131 MO39196 NCT03125902 EudraCT No: 2016-004024-29	nein	ja	laufend	Beginn 08/2017 bis voraussichtlich 06/2021	A: Atezolizumab + Paclitaxel vs. B: Placebo + Paclitaxel
IMpassion132 MO39193 NCT03371017 EudraCT No: 2016-005119-42	nein	ja	laufend	Beginn 01/2018 bis voraussichtlich 01/2021	A: Atezolizumab + Gemcitabin/Carboplatin oder Capecitabin vs. B: Placebo + Gemcitabin/Carboplatin oder Capecitabin
Triple-B M13TNB NCT01898117 EudraCT No: 2013-001484-23	nein	nein*	laufend	Beginn 07/2013 bis voraussichtlich 12/2029	A: Carboplatin + Cyclophosphamid vs. B: Carboplatin + Cyclophosphamid + Atezolizumab vs. C: Paclitaxel vs. D: Paclitaxel + Atezolizumab
COLET WO29479 NCT02322814 EudraCT No: 2014-002230-32	nein	ja	laufend	Beginn 11/2014 bis voraussichtlich 04/2020	A: Cobimetinib + Paclitaxel vs. B: Placebo + Paclitaxel vs. C: Cobimetinib + Paclitaxel + Atezolizumab vs. D: Cobimetinib + nab- Paclitaxel + Atezolizumab
VICC BRE 15136 NCT03206203	nein	nein*	laufend	Beginn 07/2017 bis voraussichtlich 02/2022	A: Carboplatin + Atezolizumab vs. B: Carboplatin

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ALICE ML39079 NCT03164993	nein	nein*	laufend	Beginn 06/2017 bis voraussichtlich 03/2024	A: Placebo + peg. liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid B: Atezolizumab + peg. liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid
*finanziell beteiligt peg.: PEGyliert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

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

Die Informationen in der Tabelle 4-11 haben den Stand vom 16.07.2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
IMpassion131 MO39196 NCT03125902 EudraCT No: 2016-004024-29	A2, falsche Intervention.
IMpassion132 MO39193 NCT03371017 EudraCT No: 2016-005119-42	A2, falsche Intervention.
Triple-B M13TNB NCT01898117 EudraCT No: 2013-001484-23	A2, falsche Intervention.
COLET WO29479 NCT02322814 EudraCT No: 2014-002230-32	A2, falsche Intervention.
VICC BRE 15136 NCT03206203	A2, falsche Intervention.
ALICE ML39079 NCT03164993	A2, falsche Intervention.
A: Ausschlusskriterium; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 03.07.2019 in allen beschriebenen Datenbanken durchgeführt. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A (Abschnitt 4-A1) dokumentiert.

Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbliebenen 149 Treffer einem Screeningprozess (Abbildung 1) unterzogen, in dem sie gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert wurden. Insgesamt 3 Treffer wurden im Volltext begutachtet und durch beide Reviewer als relevant eingestuft (Registereinträge zur Studie IMpassion130 und Vollpublikation [62-64]).

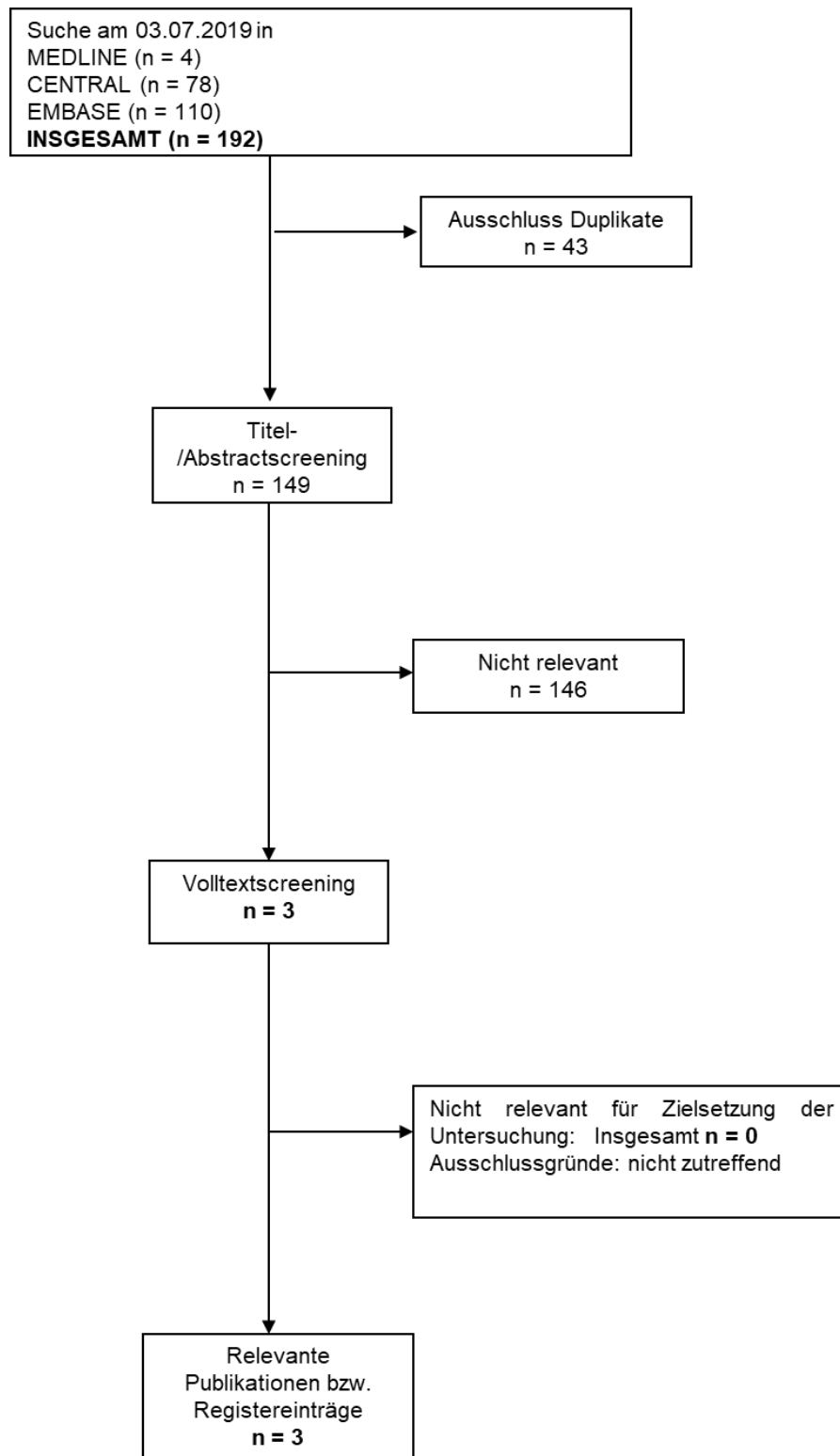


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) 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 4-13: 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 ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
IMpassion130 WO29522 NCT02425891 EudraCT No: 2014-005490-37 JPRN-JapicCTI- 163282	Clinicaltrials.gov [65] ICTRP [66, 67] EU-CTR [68] PharmNet.Bund [69]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				
EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 16.07.2019 für alle Register durchgeführt.

Über die Studienregistersuche wurden 5 relevante Studienregistereinträge identifiziert, [65-69] welche der für die Nutzenbewertung herangezogenen Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130 zuzuordnen sind.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
IMpassion130 WO29522 NCT02425891 EudraCT No: 2014-005490-37 JPRN-JapicCTI- 163282	ja	ja	nein	ja [70-72]	ja [63-69]	ja [62]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IMpassion130	RCT, doppelblind, parallel, placebo-kontrolliert, Phase III	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC ohne systemische Vorbehandlung (Chemotherapie und/oder zielgerichtete Therapie) der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung	<p><u>Gesamtpopulation</u></p> <p>Atezolizumab + nab-Paclitaxel (N = 451)</p> <p>Placebo + nab-Paclitaxel (N = 451)</p> <p><u>Zulassungspopulation</u></p> <p><u>PD-L1 IC+</u></p> <p>Atezolizumab + nab-Paclitaxel (N = 185)</p> <p>Placebo + nab-Paclitaxel (N = 184)</p>	<p>06/2015 – noch laufend</p> <p>Randomisierung erster Patient: 23.06.2015</p> <p>Randomisierung letzter Patient: 24.05.2017</p> <p><u>1. Datenschnitt: 17.04.2018</u></p> <p>Primäranalyse PFS nach 736 PFS-Ereignissen;</p> <p>1. Analyse zum OS (389 Ereignisse)</p> <p><u>FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate: 03.09.2018</u></p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p><u>2. Datenschnitt: 02.01.2019</u></p> <p>2. Analyse zum OS (534 Ereignisse)</p> <p><u>Weitere OS Analyse</u></p> <p>Geplant ca. 56 Monate nach FPI (FPI: 23.06.2015)</p> <p>In beiden Armen: Behandlung bis zur Krankheitsprogression (RECIST v1.1) oder inakzeptabler Toxizität.</p> <p>Bei Ausbleiben einer Krankheitsprogression,</p>	<p>Multizentrisch, international</p> <p><u>246 Studienzentren in 41 Ländern</u></p> <p>randomisierte Patienten (Anzahl Zentren)</p> <p>Argentinien 11 (3), Australien 42 (8), Belgien 24 (6), Bosnien und Herzegowina 1 (1), Brasilien 59 (10), Chile 16 (2), Costa Rica 15 (2), Deutschland 88 (20), Estland 2 (2), Finnland 1 (1), Frankreich 28 (11), Griechenland 7 (5), Guatemala 3 (1), Hongkong 4 (1), Italien 5 (2), Japan 65 (27), Kanada 43 (11), Kolumbien 2 (2), Lettland 5 (2), Mexiko 25 (5), Norwegen 4 (3), Österreich 4 (3), Panama 6 (1), Polen 21 (6), Republik Korea 56 (5),</p>	<p><u>Ko-primäre Endpunkte (Gesamtpopulation und PD-L1 IC+)</u></p> <p>-PFS (Prüfarzt-bewertet, RECIST v1.1)</p> <p>-OS</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte (Gesamtpopulation und PD-L1 IC+)</u></p> <p>-ORR (Prüfarzt-bewertet, RECIST v1.1)</p> <p>-DOR (Prüfarzt-bewertet, RECIST v1.1)</p> <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte (Gesamtpopulation und PD-L1 IC+) bzw. patientenrelevante exploratorische Endpunkte</u></p> <p>-Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)</p> <p>-Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)</p>

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p>konnten Atezolizumab, nab-Paclitaxel oder Placebo unabhängig voneinander aufgrund von Toxizität abgebrochen werden.</p> <p>Bei Ausbleiben einer Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität, wurde nab-Paclitaxel für mindestens 6 Zyklen verabreicht. Eine maximale Anzahl an Zyklen wurde nicht vorgegeben.</p>	<p>Rumänien 1 (1), Russische Föderation 34 (7), Schweden 2 (2), Schweiz 5 (3), Serbien 2 (1), Singapur 8 (2), Slowenien 3 (1), Spanien 20 (8), Taiwan 7 (4), Thailand 5 (3), Tschechische Republik 10 (3), Türkei 10 (5), Ukraine 18 (4), Ungarn 9 (3), USA 187 (49) und Vereinigtes Königreich 44 (9).</p> <p><u>Studienperiode</u> 06/2015 – noch laufend</p>	<p>-Generische Lebensqualität (EQ-5D-5L)</p> <p><u>Sicherheit und Verträglichkeit</u></p>
<p>DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23 ; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen 5 Level Gesundheitsfragebogen; FDA: Food and Drug Administration; FPI: First-Patient-In; N: Anzahl Patienten; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130)

Studie	Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Placebo + nab-Paclitaxel	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
IMpassion130	Behandlung in 28-tägigen Zyklen: 840 mg Atezolizumab intravenös an Tag 1 und 15 100 mg/m ² KOF nab-Paclitaxel intravenös an Tag 1, 8, 15	Behandlung in 28-tägigen Zyklen: Placebo analog Atezolizumab an Tag 1 und 15 100 mg/m ² KOF nab-Paclitaxel intravenös an Tag 1, 8, 15	<p><u>Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm</u> Behandlung in 28-tägigen Zyklen: 840 mg Atezolizumab intravenös an Tag 1 und 15, keine Prämedikation vor erster Applikation erlaubt, nach Zyklus 1 Tag 1 Prämedikation mit Antihistaminika möglich, Dosisanpassungen nicht zulässig</p> <p>100 mg/m² KOF nab-Paclitaxel intravenös an Tag 1, 8, 15, Dosisanpassungen möglich</p> <p><u>Placebo + nab-Paclitaxel-Arm</u> Behandlung in 28-tägigen Zyklen: Placebo analog Atezolizumab an Tag 1 und 15, keine Prämedikation vor erster Applikation erlaubt, nach Zyklus 1 Tag 1 Prämedikation mit Antihistaminika möglich, Dosisanpassungen nicht zulässig.</p> <p>100 mg/m² KOF nab-Paclitaxel intravenös an Tag 1, 8 und 15, Dosisanpassungen möglich</p> <p><u>In beiden Armen</u> Behandlung bis zur Krankheitsprogression (RECIST v1.1) oder inakzeptabler Toxizität</p> <p>Bleibt eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität aus, wird nab-Paclitaxel für mindestens 6 Zyklen verabreicht. Eine maximale Anzahl an Zyklen wird nicht vorgegeben.</p>
KOF: Körperoberfläche; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation: Demografische und allgemeine Charakteristika der Patienten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Placebo + nab-Paclitaxel	Total
N	185	184	369
Alter (Jahre)			
n	185	184	369
Mittelwert (SD)	53,7 (12,9)	53,6 (12,0)	53,6 (12,5)
Median	53,0	53,0	53,0
Min-Max	26-82	28-85	26-85
Altersgruppen (Jahre) (Anzahl [%])			
n	185	184	369
18-40	31 (16,8)	24 (13,0)	55 (14,9)
41-64	111 (60,0)	117 (63,6)	228 (61,8)
≥ 65	43 (23,2)	43 (23,4)	86 (23,3)
Geschlecht (Anzahl [%])			
n	185	184	369
Männlich	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Weiblich	184 (99,5)	184 (100)	368 (99,7)
Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl [%])			
n	185	184	369
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	29 (15,7)	31 (16,8)	60 (16,3)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	145 (78,4)	142 (77,2)	287 (77,8)
Nicht spezifiziert	5 (2,7)	7 (3,8)	12 (3,3)
Unbekannt	6 (3,2)	4 (2,2)	10 (2,7)
Rasse (Anzahl [%])			
n	185	184	369
Weiß	125 (67,6)	129 (70,1)	254 (68,8)
Asiatisch	38 (20,5)	28 (15,2)	66 (17,9)
Schwarz oder afro- amerikanisch	9 (4,9)	14 (7,6)	23 (6,2)
Indianisch oder alaskisch	8 (4,3)	9 (4,9)	17 (4,6)
Nicht spezifiziert	5 (2,7)	4 (2,2)	9 (2,4)
Körpergewicht (zu Studienbeginn) (in kg)			
n	182	181	363
Mittelwert (SD)	70,7 (17,4)	70,2 (17,5)	70,4 (17,4)
Median	68,2	66,4	67,9
Min-Max	37,9-133,8	39,4-145,6	37,9-145,6

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Placebo + nab-Paclitaxel	Total
Körpergröße (in cm)			
n	177	174	351
Mittelwert (SD)	161,2 (7,7)	161,4 (7,7)	161,3 (7,7)
Median	161,0	161,0	161,0
Min-Max	142,0-182,0	141,9-180,3	141,9-182,0
ECOG-PS (Anzahl [%])			
n	185	184	369
0	107 (57,8)	112 (60,9)	219 (59,3)
1	77 (41,6)	72 (39,1)	149 (40,4)
2	1 (0,5)	0	1 (0,3)
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Merkmal in der Analyse, wenn abweichend von N dargestellt; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung			

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Placebo + nab-Paclitaxel	Total
N	185	184	369
Vorherige Taxantherapie^a (CRF) (Anzahl [%])			
n	185	184	369
Ja	96 (51,9)	94 (51,1)	190 (51,5)
Nein	89 (48,1)	90 (48,9)	179 (48,5)
Vorherige Taxantherapie^a (IxRS)^b (Anzahl [%])			
n	185	184	369
Ja	96 (51,9)	97 (52,7)	193 (52,3)
Nein	89 (48,1)	87 (47,3)	176 (47,7)
Vorhandensein von Lebermetastasen (CRF) (Anzahl [%])			
n	185	184	369
Ja	44 (23,8)	39 (21,2)	83 (22,5)
Nein	141 (76,2)	145 (78,8)	286 (77,5)
Vorhandensein von Lebermetastasen (IxRS)^b (Anzahl [%])			
n	185	184	369
Ja	42 (22,7)	41 (22,3)	83 (22,5)
Nein	143 (77,3)	143 (77,7)	286 (77,5)
Hirnmetastasen^c (Anzahl [%])			
n	185	184	369
Ja	15 (8,1)	11 (6,0)	26 (7,0)
Nein	170 (91,9)	173 (94,0)	343 (93,0)
Isolierte Lymphknotenbeteiligung (Anzahl [%])			
n	185	183	368
Ja	18 (9,7)	13 (7,1)	31 (8,4)
Nein	167 (90,3)	170 (92,9)	337 (91,6)
Lungenmetastasen (Anzahl [%])			
n	185	184	369
Ja	86 (46,5)	98 (53,3)	184 (49,9)
Nein	99 (53,5)	86 (46,7)	185 (50,1)
Knochenmetastasen (Anzahl [%])			
n	185	184	369
Ja	54 (29,2)	49 (26,6)	103 (27,9)
Nein	131 (70,8)	135 (73,4)	266 (72,1)

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Placebo + nab-Paclitaxel	Total
Krankheitsstadium zu Studienbeginn (Anzahl [%])			
n	185	183	368
Lokal fortgeschritten nicht resezierbar	23 (12,4)	24 (13,1)	47 (12,8)
Metastasiert	162 (87,6)	159 (86,9)	321 (87,2)
Tumorlast (Anzahl der Krankheitslokalisationen)			
n	185	183	368
0-3	149 (80,5)	140 (76,5)	289 (78,5)
>3	36 (19,5)	43 (23,5)	79 (21,5)
Vorherige Antrazyklintherapie^a (Anzahl [%])			
n	185	184	369
Ja	109 (58,9)	101 (54,9)	210 (56,9)
Nein	76 (41,1)	83 (45,1)	159 (43,1)
Vorherige (neo-)adjuvante Chemotherapie			
n	185	184	369
Ja	125 (67,6)	117 (63,6)	242 (65,6)
Nein	60 (32,4)	67 (36,4)	127 (34,4)
Zeit von der letzten Operation bis zur Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder der metastasierten Erkrankung			
n	130	119	249
<24 Monate	69 (53,1)	70 (58,8)	139 (55,8)
≥24 Monate	61 (46,9)	49 (41,2)	110 (44,2)
Zeit von der Erstdiagnose bis zum lokalen Rezidiv oder der metastasierten Erkrankung [Jahre]			
n	185	183	368
Mittelwert (SD)	2,35 (2,85)	2,20 (2,85)	2,27 (2,85)
Median	1,72	1,60	1,70
Min-Max	0,0-15,9	0,0-22,9	0,0-22,9
<p>a: Patienten durften keine vorhergehende Chemotherapie oder gezielte systemische Therapie für den inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC erhalten haben.</p> <p>b: Beschreibt den vor Randomisierung angegebenen Wert, der für die Stratifikation und die Subgruppenanalysen herangezogen wurde. Dieser Wert kann von dem später im Studienverlauf angegebenen Wert (CRF) abweichen.</p> <p>c: Alle Patienten mussten als Screeninguntersuchung ein CT oder MRT des Schädels erhalten. Nur Patienten mit behandelten und asymptomatischen Hirnmetastasen durften eingeschlossen werden.</p>			
<p>CRF: Prüfbogen; CT: Computertomografie; IxRS: Interactive Voice/Web Response System; Max: Maximum; Min: Minimum; MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Merkmal in der Analyse, wenn abweichend von N dargestellt; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs</p>			

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

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

Studiendesign

Die Studie IMpassion130 ist eine multizentrische, internationale, zweiarmige, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC. Die Studienpatienten durften noch keine systemische Therapie (Chemotherapie oder zielgerichtete Therapie) gegen die nicht resezierbare lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien sind in der CONSORT-Tabelle im Anhang 4-E aufgeführt.

Es wurden 902 Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (451 Patienten) bzw. den Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (451 Patienten) der Studie (Abbildung 2). Hierbei wurde eine Stratifizierung nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein) und PD-L1-Status (IC0 vs. IC1/2/3) vorgenommen. Der erste Patient wurde am 23.06.2015 randomisiert. Der letzte Patient wurde am 24.05.2017 randomisiert.

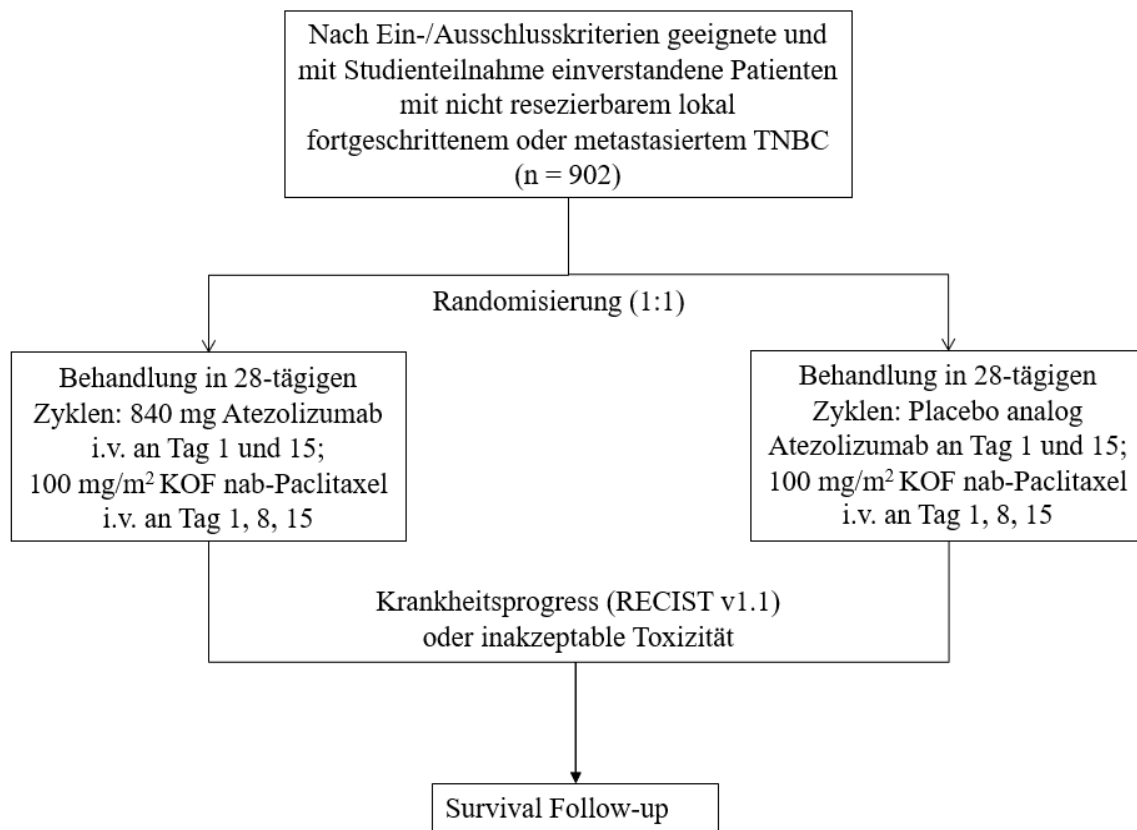


Abbildung 2: Design der Studie IMPassion130

i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; n: Anzahl Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs

Studienziel und Endpunkte

Das primäre Studienziel war die Bewertung der Wirksamkeit von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel anhand der ko-primären Endpunkte PFS (Prüfarzt-bewertet gemäß RECIST v1.1) und OS für die Gesamtpopulation und die PD-L1 IC+ Population (PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ [IC1/2/3]).

Sekundäre Studienziele waren die Bewertung von (Gesamtpopulation und PD-L1 IC+):

- ORR (Prüfarzt-bewertet, RECIST v1.1)
- DOR (Prüfarzt-bewertet, RECIST v1.1)

Weitere sekundäre Endpunkte bzw. patientenrelevante exploratorische Endpunkte waren (Gesamtpopulation und PD-L1 IC+):

- Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)
- Generische Lebensqualität (EQ-5D-5L)

Desweiteren wurden die Sicherheit und Verträglichkeit untersucht.

Datenschnitte

Der 1. Datenschnitt vom 17.04.2018 stellte die präspezifizierte Primäranalyse der Endpunkte PFS und Tumoransprechen (ORR, DOR) dar. Der Datenschnitt erfolgte als 736 PFS-Ereignisse (Prüfarzt-bewertet) und 389 Todesfälle in der Gesamtpopulation eingetreten waren. In der PD-L1 IC+ Population waren zu diesem Zeitpunkt 152 Todesfälle und 295 PFS-Ereignisse (Prüfarzt-bewertet) eingetreten. Dieser Datenschnitt wurde auch zur Analyse der PRO (Symptomatik und Lebensqualität) verwendet.

Für das OS stellte der Datenschnitt vom 17.04.2018 die präspezifizierte 1. Analyse dar. Zu diesem Datenschnitt waren in der Gesamtpopulation 389 Todesfälle und damit 59 % der gemäß Fallzahlplanung insgesamt für die Studie erforderlichen Todesfälle eingetreten. Zum OS ist bereits eine präspezifizierte 2. Analyse (Datenschnitt vom 02.01.2019) erfolgt, welche reifere Daten liefert. Für diese Analyse wurden 530 Todesfälle erwartet, was 80 % der gemäß Fallzahlplanung insgesamt für die Studie erforderlichen Todesfälle entspricht. Tatsächlich eingetreten zum Zeitpunkt dieser Analyse waren 534 Todesfälle. Deshalb werden die Ergebnisse dieser präspezifizierten 2. Analyse im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Eine weitere präspezifizierte Analyse des OS ist noch ausstehend und wird ca. 56 Monate nach Einschluss des ersten Patienten durchgeführt (FPI: 23.06.2015).

Die Ergebnisse zum PFS und zum Tumoransprechen des 2. Datenschnitts vom 02.01.2019 werden im Dossier ergänzend zur präspezifizierten Primäranalyse dargestellt.

Eine Analyse der Verträglichkeitsendpunkte für die 2. Analyse des OS wurde nicht durchgeführt, da dieser Datenschnitt nur 4 Monate nach dem FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate erfolgt ist und die Ergebnisse des FDA 3-Monate-Sicherheitsupdates konsistent zu denen des 1. Datenschnitts waren, der 4,5 Monate vor dem Sicherheitsupdate erfolgte (Tabelle 4-84 in Anhang 4-G). [70, 72]

Für das FDA 3 Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018 wurde eine vollständige Verträglichkeitsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse stellen die aktuellen verfügbaren zur Verträglichkeit dar und werden daher für das vorliegende Dossier herangezogen.

In Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20 wird ein Überblick über die im Dossier dargestellten Endpunkte und der jeweiligen Analysezeitpunkte der Studie IMpassion130 gegeben. Die Ergebnisse der jeweiligen Hauptanalyse werden zur Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen. Alle weiteren Analysen stellen ergänzende Analysen dar und werden nicht zur Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-19: Überblick über die im Dossier dargestellten Wirksamkeitsendpunkte und Datenschnitte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

	1. Datenschnitt vom 17.04.2018 (Primäranalyse PFS und Tumoransprechen; 1. Analyse OS)	2. Datenschnitt vom 02.01.2019 (2. Analyse OS)
PD-L1 IC+ ITT-Population Anzahl Patienten N	369	369
OS	Ergänzende Analyse ^a	Hauptanalyse
PFS	Hauptanalyse	Ergänzende Analyse ^a
Tumoransprechen (ORR, DOR)	Hauptanalyse	Ergänzende Analyse ^a
PRO Morbidity Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) Gesundheitsstatus (EQ-5D-VAS) Gesundheitsbezogene Lebensqualität HRQoL (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Hauptanalyse	n.d.
a: Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt. Diese werden nicht zur Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen.		
DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23 ; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n.d.: nicht durchgeführt; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichteter Endpunkt		

Tabelle 4-20: Überblick über die im Dossier dargestellten Verträglichkeitsendpunkte des FDA 3-Monate Sicherheitsupdates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

	FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018
PD-L1 IC+ Safety-Population Anzahl Patienten N	366
Patienten mit UE Patienten mit UE Grad 3-4 Patienten mit UE Grad 3 Patienten mit UE Grad 4 Patienten mit UE Grad 5 Patienten mit SUE Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	Hauptanalyse
Patienten mit UE nach Preferred Terms Patienten mit UE von speziellem Interesse	Ergänzende Analyse ^a
a: Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt. Diese werden nicht zur Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen.	
FDA: Food and Drug Administration; N: Anzahl Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Studienphasen

Die Studie bestand aus einer Screening-, einer Behandlungs- sowie einer Nachbeobachtungsphase.

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

Behandlungsphase: Die Behandlungsphase begann mit dem ersten Tag, an dem die Patienten die Studienmedikation erhielten. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur radiologisch dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, der Rücknahme der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme oder dem Tod, je nachdem, welches Ereignis als erstes auftrat.

Nachbeobachtungsphase (survival Follow-up): Nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation wurden alle Patienten hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit und Folgetherapien weiterbeobachtet (Kontrolle alle 3 Monate).

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts am 17.04.2018 betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer in der Gesamtpopulation im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 13,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 12,5 Monate. In der PD-L1 IC+

Population lag die mediane Nachbeobachtungsdauer bei 13,1 Monaten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und bei 11,8 Monaten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm.

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts am 02.01.2019 betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer in der Gesamtpopulation im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 18,5 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 17,5 Monate. In der PD-L1 IC+ Population lag die mediane Nachbeobachtungsdauer bei 19,4 Monaten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und bei 15,7 Monaten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm.

Studienmedikation

Die Patienten erhielten in einem 28-Tage-Zyklus an den Tagen 1 und 15 jeweils 840 mg Atezolizumab bzw. Placebo in Form einer 30-minütigen Infusion. Eine Dosisreduktion war nicht erlaubt. Nab-Paclitaxel wurde jeweils an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 100 mg/m^2 KOF über 30 Minuten intravenös verabreicht. Dosismodifikationen aufgrund von Gewichtsveränderungen der Patienten oder Toxizitäten etc. waren dabei zulässig. Die Studienbehandlung erfolgte bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression nach RECIST v1.1 oder inakzeptabler Toxizität. Blieb eine Krankheitsprogression aus, konnten Atezolizumab, nab-Paclitaxel oder Placebo unabhängig voneinander aufgrund von Toxizität abgebrochen werden. Blieb eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität aus, wurde nab-Paclitaxel für mindestens 6 Zyklen verabreicht. Eine maximale Anzahl an Zyklen wurde nicht vorgegeben.

Nach Entblindung der Studie, die nach Empfehlung des iDMC basierend auf den Ergebnissen der Primäranalyse des PFS erfolgt ist (Datenschnitt vom 17.04.2018), war ein Wechsel aus dem Placebo + nab-Paclitaxel-Arm in den Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm erlaubt für Patienten, die noch keine Krankheitsprogression hatten, keine andere systemische Therapie begonnen hatten und die weiterhin gemäß der sicherheitsbezogenen Kriterien für die Studie geeignet waren. [71] Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts am 02.01.2019 war ein Patient in den Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm gewechselt. Dieser gehörte aber nicht der für das vorliegende Dossier relevanten Zulassungspopulation der PD-L1 IC+ Patienten, sondern der PD-L1 IC- Population (PD-L1 Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $< 1\%$ [entspricht IC0]) an.

Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen waren für die Studie definiert:

Gesamtpopulation

Die ***Intention-to-Treat (ITT)-Population*** ist die Population für die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit. Sie umfasst alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben. Patienten werden in dem Studienarm ausgewertet, zu dem sie per Randomisierung zugeteilt wurden.

ITT-Population:

- 1. und 2. Datenschnitt: N = 902
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 451
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 451

Die **Safety-Population** ist die Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit und umfasst alle Patienten mit mindestens einer Applikation der Studienmedikation in jeglicher Dosierung (Atezolizumab, nab-Paclitaxel oder Placebo). Für diese Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah.

Safety-Population:

Insgesamt erhielten bis zum 1. Datenschnitt 12 randomisierte Patienten (6 in jedem Arm) gar keine Studienbehandlung. Aus dem Placebo + nab-Paclitaxel-Arm erhielten 7 Patienten fälschlicherweise Atezolizumab und wurden daher dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm zugeordnet.

- 1. Datenschnitt: N = 890
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 452
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 438

Bis zum FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate erhielt ein weiterer Patient fälschlicherweise Atezolizumab und wurde somit dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm zugeordnet.

- FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate: N = 890
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 453
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 437

Die **Response-evaluable-Population** umfasst die Patienten der ITT-Population mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn:

Prüfarzt-bewertet:

- 1. und 2. Datenschnitt N = 899
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 450
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 449

IRC-bewertet:

- 1. Datenschnitt N = 810
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 411
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 399
- 2. Datenschnitt N = 809
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 410
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 399

Die **DOR-evaluable Population** ist die Population mit einem objektiven Ansprechen:

Prüfarzt-bewertet

- 1. Datenschnitt N = 458
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 252
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 206
- 2. Datenschnitt (N = 457)
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 252
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 205

IRC-bewertet:

- 1. Datenschnitt (N = 443)
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 259
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 184
- 2. Datenschnitt (N = 442)
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 257
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 185

Die **PRO-evaluable Population** umfasst die Patienten der ITT-Population mit einer Bewertung der PRO zu Baseline und mindestens einer Folgebewertung.

- 1. Datenschnitt
 - EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (N = 800)
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 403
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 397
 - EQ-5D (N = 766)
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 387
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 379

Zusätzlich wurde die **Pharmacokinetic-evaluable-Population** definiert, die jedoch für das vorliegende Dossier keine Relevanz hat.

PD-L1 IC+ Population

Für das vorliegende Dossier wird nur die Zulassungspopulation der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % auf Immunzellen aufweisen (**PD-L1 IC+ Population, IC1/2/3**), als relevante Analysepopulation dargestellt.

Die Analysepopulationen dazu sind wie folgt:

ITT-Population:

- 1. und 2. Datenschnitt: N = 369
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 185
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 184

Safety-Population:

Im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm bekamen bis zum 1. Datenschnitt 2 Patienten fälschlicherweise Atezolizumab. 2 Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 1 Patient im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm erhielten keine Studienmedikation. Bis zum FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate gab es keine weiteren Änderungen.

- 1. Datenschnitt und FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate: N = 366
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 185
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 181

Response-evaluable Population:

Prüfarzt-bewertet

- 1. und 2. Datenschnitt: N = 368
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 185
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 183

IRC-bewertet:

- 1. Datenschnitt (N = 336)
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 168
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 168
- 2. Datenschnitt (N = 337)
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 169
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 168

DOR-evaluable Population:

Prüfarzt-bewertet

- 1. Datenschnitt: N = 187
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 109
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 78
- 2. Datenschnitt: N = 186
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 109
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 77

IRC-bewertet:

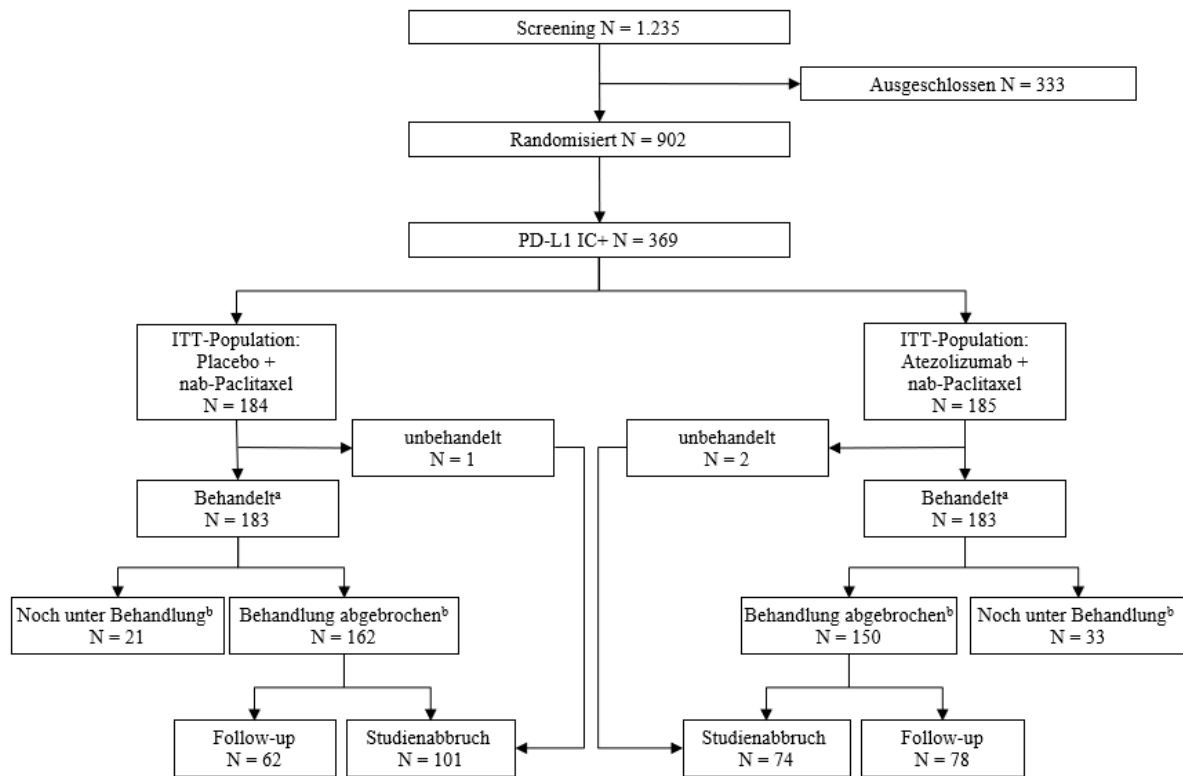
- 1. und 2. Datenschnitt (N = 186)
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 112
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 74

PRO-evaluable Population:

- 1. Datenschnitt
 - EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23: N = 322
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 164
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 158
 - EQ-5D: N = 312
 - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 161
 - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 151

Patientenfluss

Nachfolgend ist die Verteilung der Patienten auf die Studienarme sowie im Studienverlauf für die PD-L1 IC+ Population (Zulassungspopulation) dargestellt. Der Patientenfluss der Gesamtpopulation der Studie findet sich in sich in Anhang 4-E.

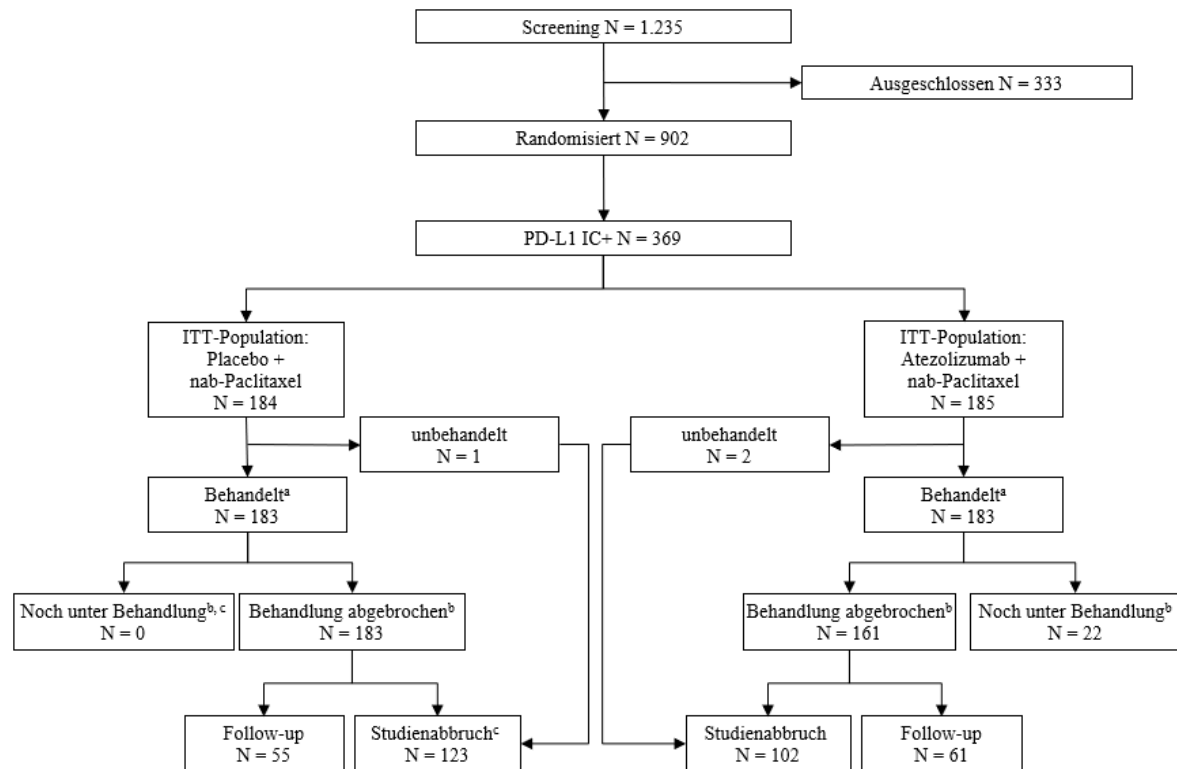


^a Bekamen irgendeine Menge der Studienbehandlung (Placebo, Atezolizumab oder nab-Paclitaxel). Im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm erhielten 2 Patienten fälschlicherweise Atezolizumab. Dies ergibt eine Safety-Population von 181 Patienten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm und 185 Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm

^b Placebo oder Atezolizumab

Abbildung 3: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie IMpassion130, PD-L1 IC+ Population, 1. Datenschnitt vom 17.04.2018

ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3)



^a Bekamen irgendeine Menge der Studienbehandlung (Placebo, Atezolizumab oder nab-Paclitaxel). Im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm erhielten 2 Patienten fälschlicherweise Atezolizumab. Dies ergibt eine Safety-Population von 181 Patienten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm und 185 Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm

^b Placebo oder Atezolizumab

^c 6 Patienten wurden nach Abbruch der Placebo-Behandlung mit nab-Paclitaxel weiterbehandelt

Abbildung 4: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie IMpassion130, PD-L1 IC+ Population, 2. Datenschnitt vom 02.01.2019/FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018

ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3)

Zum Einschluss in die Studie wurden 1.235 Patienten gescreent. Dabei wurden 333 Patienten ausgeschlossen, mehrheitlich aufgrund von Metastasen des Zentralnervensystems (behandelte asymptotische ZNS-Metastasen ausgenommen). Insgesamt wurden 902 Patienten aus 246 Zentren in 41 Ländern im Verhältnis 1:1 randomisiert: 451 Patienten in den Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 451 Patienten in den Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Insgesamt 369 Patienten gehörten der PD-L1 IC+ Population an. Davon waren 185 Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 184 Patienten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm.

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts am 17.04.2018 (736 PFS-Ereignisse in der Gesamtpopulation bzw. 295 in der PD-L1 IC+ Population) hatten weniger Patienten der PD-L1 IC+ Population im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm im Vergleich zum Placebo + nab-Paclitaxel-Arm die Behandlung mit Atezolizumab oder Placebo abgebrochen (150 Patienten [81,1 %] vs. 162 Patienten [88,0 %]). Hauptgrund für den Behandlungsabbruch war in beiden Studienarmen die Krankheitsprogression (83,3 % vs.

85,2 %). Der Anteil der Patienten, die nab-Paclitaxel abgebrochen hatten, war im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (92,9 %) ähnlich groß wie im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (87,0 %). Die häufigsten Gründe für das Abbrechen waren eine Krankheitsprogression (Placebo + nab-Paclitaxel: 76,0 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 67,1 %) und UE (Placebo + nab-Paclitaxel: 8,2 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 22,4 %).

Auch die Studie brachen weniger Patienten aus dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm als aus dem Placebo + nab-Paclitaxel-Arm ab (74 Patienten [40,0 %] vs. 101 Patienten [54,9 %]). Hauptgrund für den Studienabbruch war in beiden Studienarmen der Tod (83,8 % vs. 87,1 %). Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts waren noch 33 Patienten (17,8 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 21 Patienten (11,4%) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm unter Behandlung mit Atezolizumab oder Placebo. Noch unter Behandlung mit nab-Paclitaxel waren 22 Patienten (11,9 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 12 Patienten (6,5 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm.

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts am 02.01.2019 (534 OS-Ereignisse in der Gesamtpopulation bzw. 204 in der PD-L1 IC+ Population) hatten weniger Patienten der PD-L1 IC+ Population im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm im Vergleich zum Placebo + nab-Paclitaxel-Arm die Behandlung mit Atezolizumab oder Placebo abgebrochen (161 Patienten [87,0 %] vs. 183 Patienten [99,5 %]). Hauptgrund für den Behandlungsabbruch war in beiden Studienarmen die Krankheitsprogression (82,6 % vs. 78,1 %). Der Anteil der Patienten, die nab-Paclitaxel abgebrochen hatten, war im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (96,2 %) ähnlich groß wie im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (93,5 %). Die häufigsten Gründe für das Abbrechen waren eine Krankheitsprogression (Placebo + nab-Paclitaxel: 74,0 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 65,9 %) und UE (Placebo + nab-Paclitaxel: 7,9 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 23,1 %).

Auch die Studie brachen weniger Patienten aus dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm als aus dem Placebo + nab-Paclitaxel-Arm ab (102 Patienten [55,1 %] vs. 123 Patienten [66,8 %]). Hauptgrund für den Studienabbruch war jeweils der Tod (88,2 % vs. 88,6 %). Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts waren noch 22 Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm unter Behandlung mit Atezolizumab und kein Patient im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm wurde noch mit Placebo behandelt. Noch unter Behandlung mit nab-Paclitaxel waren 10 Patienten (5,4 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 6 Patienten (3,3 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm.

Patientencharakteristika der PD-L1 IC+ Population (Zulassungspopulation)

Patienten der PD-L1 IC+ Population der Studie IMpassion130 hatten folgende Merkmale zu Studienbeginn: Sie waren im Median 53 Jahre alt, fast alle Patienten waren weiblich (99,7 %) und die Mehrzahl war weiß (68,8 %). Im Median waren die Patienten 161 cm groß und 67,9 kg schwer. Die Mehrheit der Patienten hatte einen ECOG PS von 0 (59,3 %) oder 1 (40,4 %) und nur ein Patient einen ECOG-PS von 2 (0,3%).

12,8 % der Patienten waren im nicht resezierbar lokal fortgeschrittenen Krankheitsstadium und 87,2 % der Patienten im metastasierten Krankheitsstadium. 78,5 % der Patienten wiesen 0-3 Krankheitslokalisationen und 21,5 % mehr als 3 Krankheitslokalisationen auf. Bei der Hälfte der Patienten lagen Lungenmetastasen (49,9 %), bei rund einem Viertel Knochenmetastasen (27,9 %) oder Lebermetastasen (22,5 %) und nur bei einem kleinen Teil Hirnmetastasen (7,0 %) vor. Etwa 2/3 der Patienten erhielten eine vorherige (neo-)adjuvante Chemotherapie (65,6 %). Rund die Hälfte aller Patienten erhielt ein Taxan (51,5 %) und/oder ein Anthrazyklin (56,9 %). Die Zeit von der Erstdiagnose bis zum lokalen Rezidiv oder zur metastasierten Erkrankung betrug im Median 1,7 Jahre.

Grundsätzlich sind die demografischen und allgemeinen Charakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das gilt auch für die krankheitsspezifischen Charakteristika (Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die für das vorliegende Dossier relevante Population ist die Zulassungspopulation der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen. Aktuell liegen spezifisch für diese Patienten wenig belastbare Datensätze zur Charakterisierung der Population für Deutschland vor. Da die Patientencharakteristika zwischen der Gesamtpopulation der Studie und der PD-L1 IC+ Population aber vergleichbar bis nahezu identisch sind, [70] werden für die Bewertung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext die Patientencharakteristika der PD-L1 IC+ Population direkt mit denen der deutschen TNBC-Population insgesamt verglichen.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird nachfolgend sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Ethnie als auch auf krankheitsspezifische Kriterien sowie auf behandlungsbezogene Aspekte bewertet.

Das relevante Kollektiv der vorgelegten Studie IMpassion130 beruht größtenteils auf Daten weißer Patienten (68,8 %) und ist somit zu einem überwiegenden Prozentsatz auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Brustkrebs ist eine Erkrankung, die hauptsächlich Frauen betrifft. Der Anteil der Brustkrebs-Neudiagnosen bei Männern liegt bei etwa 1 %. [48] Aufgrund der Seltenheit von Brustkrebs bei Männern wurden in der PD-L1 IC+ Population der Studie IMpassion130 mit 99,7 % fast ausschließlich weibliche Patienten eingeschlossen. Die Verteilung zwischen männlichen und weiblichen Patienten entspricht damit der Versorgungsrealität in Deutschland.

Mit einem durchschnittlichen Alter von 53,6 Jahren (Median: 53,0 Jahre; Min-Max: 26-85 Jahre) sind die Patienten in der PD-L1 IC+ Population der Studie IMpassion130 nur wenige Jahre jünger als Patienten mit fortgeschrittenem TNBC aus einer Analyse mit Krebsregisterdaten aus dem Tumorregister München (TRM) von 32.450 Patienten (58,3 Jahre; SD 15,0). [73] Eine Zusatzauswertung des Tumorregisters Mammakarzinom zu

TNBC-Patienten in der Erstlinientherapie zeigt ein durchschnittliches Alter von 59,6 Jahren (Median 59,2 Jahre, Min-Max 26-85 Jahre). [74] Die Patientendokumentation des „MMF (Medizinische Marktforschung Dortmund GmbH) Therapiemonitors Mammakarzinom“ (zweimal jährliche durchgeführte Patientendokumentation in Deutschland, die von der Roche Pharma AG, aber auch weiteren Firmen unterstützt wird) zeigt bei TNBC-Patienten in der Erstlinientherapie ein Durchschnittsalter von 60,6 Jahren (Median: 62 Jahre; Min-Max: 28-96 Jahre). [75] Die Altersgruppenverteilung in der PD-L1 IC+ Population der IMpassion130 mit 61,8 % der Patienten zwischen 41 und 64 Jahren korrespondiert ebenso mit der Altersverteilung der palliativen TNBC-Patienten im Tumorregister Mammakarzinom (56,5 % zwischen 41 und 64 Jahren). [74] Auch andere Baselinecharakteristika wie Gewicht und Körpergröße sind vergleichbar mit den Angaben aus dem Tumorregister Mammakarzinom sowie dem MMF Therapiemonitor Mammakarzinom. [74, 75]

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde in der Studie IMpassion130 anhand des ECOG-PS erfasst. Die eingeschlossenen Patienten der PD-L1 IC+ Population wiesen zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0 oder 1 (59,3 % bzw. 40,4 %), bzw. 1 Patient einen ECOG-PS von 2 (0,3 %) auf. Ein ECOG-PS von 0 entspricht einer normalen, uneingeschränkten körperlichen Aktivität, ein ECOG-PS von 1 einer mäßig eingeschränkten körperlichen Aktivität und Arbeitsfähigkeit, ohne Bettlägerigkeit. Unter Berücksichtigung der Patienten mit bekanntem ECOG-PS im Tumorregister Mammakarzinom haben 58,1 % der TNBC-Patienten in der 1. palliativen Therapielinie einen ECOG-PS von 0 und 34,6 % einen ECOG-PS von 1. Dies korrespondiert somit gut mit der Verteilung in der IMpassion130. [74] Auch die Daten aus der MMF-Patientendokumentation stützen diese Erkenntnis: hier weisen 54,9 % der dokumentierten Patientinnen einen ECOG-PS von 0 und 40,1 % einen ECOG-PS von 1 auf. [75]

Die Metastasenverteilung in Leber (26,8 %), Lunge (34,2 %), Gehirn (4,5 %) und Knochen (29,4 %) der TNBC-Patienten aus dem Tumorregister Mammakarzinom war mit der Metastasenverteilung in der PD-L1 IC+ Population der IMpassion130 insgesamt ebenfalls hinreichend vergleichbar (Leber: 22,5 %; Lunge: 49,9 %; Gehirn: 7,0 %; Knochen: 27,9 %). [74] Dies stimmt weitestgehend auch mit der Metastasenverteilung aus der MMF-Patientendokumentation überein. [75]

In der PD-L1 IC+ Population der Studie IMpassion130 haben 65,6 % der Patienten eine vorherige (neo-)adjuvante Chemotherapie erhalten. Gemäß dem MMF Therapiemonitor Mammakarzinom erhielt ein vergleichbarer Anteil von 57,5 % eine systemische (neo-)adjuvante Vortherapie. Betrachtet man die Art der Vortherapien der TNBC-Patienten, so hatten hier 53,8 % eine Vorbehandlung mit Taxanen und 52,2 % mit Anthrazyklinen. Diese Verteilung entspricht sehr gut der Verteilung in der PD-L1 IC+ Population der IMpassion130: 51,5 % hatten eine Vorbehandlung mit Taxanen, 56,9 % eine Vorbehandlung mit Anthrazyklinen. [75]

Zusammenfassend entspricht die PD-L1 IC+ Population der IMpassion130 sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Ethnie, als auch

bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-PS, vorheriger systemischer Therapie (darunter Taxane sowie Anthrazykline) und Metastasenlokalisierung weitestgehend dem deutschen Versorgungskontext von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC.

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 4-21: 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			
IMpassion130	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zuteilung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zentral und unabhängig durch IxRS. Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen liegt der Schwerpunkt der Endpunktauswertung auf TTE-Analysen.

Die Patienten wurden randomisiert der Behandlung mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel oder mit Placebo + nab-Paclitaxel zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein) und PD-L1-Status (IC0 vs. IC1/2/3).

Durch die Stratifizierung nach PD-L1-Status ist sichergestellt, dass auch nach der Reduktion auf die Zulassungspopulation der Patienten mit PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3) eine adäquate Randomisierung besteht.

Die Studie war doppelblind.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung auf Studienebene führen könnten.

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 4-22: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
IMpassion130	OS	PFS Tumoransprechen (ORR, DOR) Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23 Gesundheitsstatus anhand der EQ-5D-VAS	HRQoL anhand des EORTC QLQ-C30 HRQoL anhand des EORTC QLQ-BR23	Patienten mit UE Patienten mit UE Grad 3-4 Patienten mit UE Grad 3 Patienten mit UE Grad 4 Patienten mit UE Grad 5 Patienten mit schwerwiegenden UE Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE <i>Patienten mit UE nach Preferred Terms^a</i> <i>Patienten mit UE von speziellem Interesse^a</i>
<p>a: Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt. Diese werden nicht zur Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23 ; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ORR: Objektive Ansprechrte; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>				

Die Überbegriffe Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 umfassen jeweils mehrere Endpunkte. Die Kriterien zum Verzerrungspotenzial der PRO werden über den zugrundeliegenden Fragebogen bewertet. Daher kann das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte gemeinsam bewertet werden. Die Verträglichkeitsendpunkte werden ebenfalls gemeinsam bewertet, da bezüglich der für die Bewertung relevanten Kriterien keine Unterschiede zwischen den einzelnen Endpunkten bestehen.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
IMpassion130	<p>Das Gesamtüberleben (OS) war ein ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie. Das OS wurde als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache definiert.</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht als verstorben gemeldet waren, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, an welchem der Patient nachweislich noch am Leben war. Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, für die nach Studienbeginn (<i>Baseline</i>) keine weiteren Daten zum Gesamtüberleben vorlagen, wurde zum Datum der Randomisierung zensiert.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das mediane Überleben geschätzt nach Kaplan-Meier (inklusive des nach der Brookmeyer-Crowley-Methode ermittelten 95 %-KI) und die HR als Effektschätzer einschließlich des korrespondierenden 95 %-KI. Kaplan-Meier-Kurven beider Behandlungsgruppen (einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf) werden abgebildet.</p> <p>Die HR und das zugehörige 95 %-KI wurden über ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell berechnet. Bei der Stratifizierung kamen die Strata Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorherige Taxantherapie (ja vs. nein) zur Anwendung. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden mittels stratifiziertem Log-Rank-Test geprüft.</p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die PD-L1 IC+ Population (ITT-Population) berichtet.</p> <p>Als Hauptanalyse werden die Ergebnisse der 2. Analyse (Datenschnitt vom 02.01.2019) und als ergänzende Analyse die Ergebnisse der 1. Analyse (Datenschnitt vom 17.04.2018) dargestellt.</p>
<p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3)</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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMpassion130	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

OS war ein ko-primärer Endpunkt der Studie. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es werden die Ergebnisse der 2. Analyse (Datenschnitt vom 02.01.2019) sowie ergänzend die Ergebnisse der 1. Analyse (Datenschnitt vom 17.04.2018) dargestellt. Eine weitere Analyse des OS wird geplant ca. 56 Monate nach FPI erfolgen (FPI: 23.06.2015).

Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Vor der Randomisierung wurden die Patienten nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein) und PD-L1-Status (IC0 vs. IC1/2/3) stratifiziert, sodass die Verteilung zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen war. Alle randomisierten Patienten der relevanten Zulassungspopulation (PD-L1 IC+: N = 369) wurden in die Analyse des OS eingeschlossen. Die Analyse des Endpunkts folgte somit dem ITT-Prinzip und die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebenden Patienten wurden adäquat zensiert.

Bei Auftreten einer Progression gemäß RECIST v1.1, bewertet durch den Prüfarzt, oder inakzeptabler Toxizitäten wurde die Studienbehandlung beendet. Blieb eine Krankheitsprogression aus, konnten Atezolizumab, nab-Paclitaxel oder Placebo unabhängig voneinander aufgrund von Toxizität abgebrochen werden. Die Möglichkeit der Weiterführung der Therapie mit Atezolizumab im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm nach radiologisch nachgewiesener Progression war ab Protokollversion 5 nicht mehr zulässig. Bis dahin waren 10 Patienten der PD-L1 IC+ Population, die dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm zugewiesen worden waren, im Zuge einer radiologischen Krankheitsprogression entblindet worden und hatten Atezolizumab unverblindet erhalten, um einer möglichen Pseudoprogession Rechnung zu tragen. Alle Patienten brachen die unverblindete Behandlung ab. Der häufigste Grund für das Absetzen war die Krankheitsprogression.

Nach Entblindung der Studie, die nach Empfehlung des iDMC basierend auf den Ergebnissen der Primäranalyse des PFS erfolgt ist (Datenschnitt vom 17.04.2018), war ein Wechsel aus dem Placebo + nab-Paclitaxel-Arm in den Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm erlaubt für Patienten, die noch keine Krankheitsprogression hatten, keine andere systemische Therapie

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

begonnen hatten und die weiterhin gemäß der sicherheitsbezogenen Kriterien für die Studie geeignet waren. [71] Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts am 02.01.2019 war kein Patient der PD-L1 IC+ Population in den Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm gewechselt.

Die Anzahl der Patienten, die eine Folgetherapie erhalten haben, war in beiden Armen ausgeglichen. [76]

Aus allen beschriebenen Aspekten ergibt sich insgesamt keine relevante Verzerrung der Ergebnisse zum OS.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS 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.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184
ITT-Population		
Ergänzende Analyse: Datenschnitt vom 17.04.2018 – 1. Analyse		
Anzahl Ereignisse n (%)	64 (34,6)	88 (47,8)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) [95 %-KI] ^a	25,0 [22,6; NE]	15,5 [13,1; 19,4]
<i>Stratifizierte Analyse^b</i>		
HR	0,62	
[95 %-KI]	[0,45; 0,86]	
p-Wert ^c	0,0035	
Hauptanalyse: Datenschnitt vom 02.01.2019 – 2. Analyse		
Anzahl Ereignisse n (%)	94 (50,8)	110 (59,8)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) [95 %-KI] ^a	25,0 [19,5; 30,7]	18,0 [13,6; 20,1]
<i>Stratifizierte Analyse^b</i>		
HR	0,71	
[95 %-KI]	[0,54; 0,93]	
p-Wert ^c	0,0133	
a: Nach Brookmeyer-Crowley		
b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)		
c: Log-Rank-Test		
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3)		

Zum Zeitpunkt der 2. Analyse des OS waren in der PD-L1 IC+ Population insgesamt 204 Todesfälle in beiden Armen aufgetreten: 94 (50,8 %) unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel und 110 (59,8 %) unter Placebo + nab-Paclitaxel. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,93]; p = 0,0133).

Das mediane OS betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 25,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 18,0 Monate und wurde damit unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 7,0 Monate verlängert.

Zum Zeitpunkt der ergänzend dargestellten 1. Analyse des OS zeigten sich bereits ähnliche Ergebnisse. In der PD-L1 IC+ Population waren bis dahin insgesamt 152 Todesfälle aufgetreten: 64 (34,6 %) unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel und 88 (47,8 %) unter Placebo + nab-Paclitaxel. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,45; 0,86]; $p = 0,0035$).

Das mediane OS betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 25,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 15,5 Monate und wurde damit unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 9,5 Monate verlängert.

Abbildung 5 und Abbildung 6 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für das OS des jeweiligen Datenschnitts. Für beide Datenschnitte ist die Trennung der Kurven insgesamt deutlich erkennbar. Das Kreuzen der Kurven in der 2. Analyse (Abbildung 6) ist ohne Aussage, da zu diesem Zeitpunkt nur noch sehr wenige Patienten unter Risiko waren.

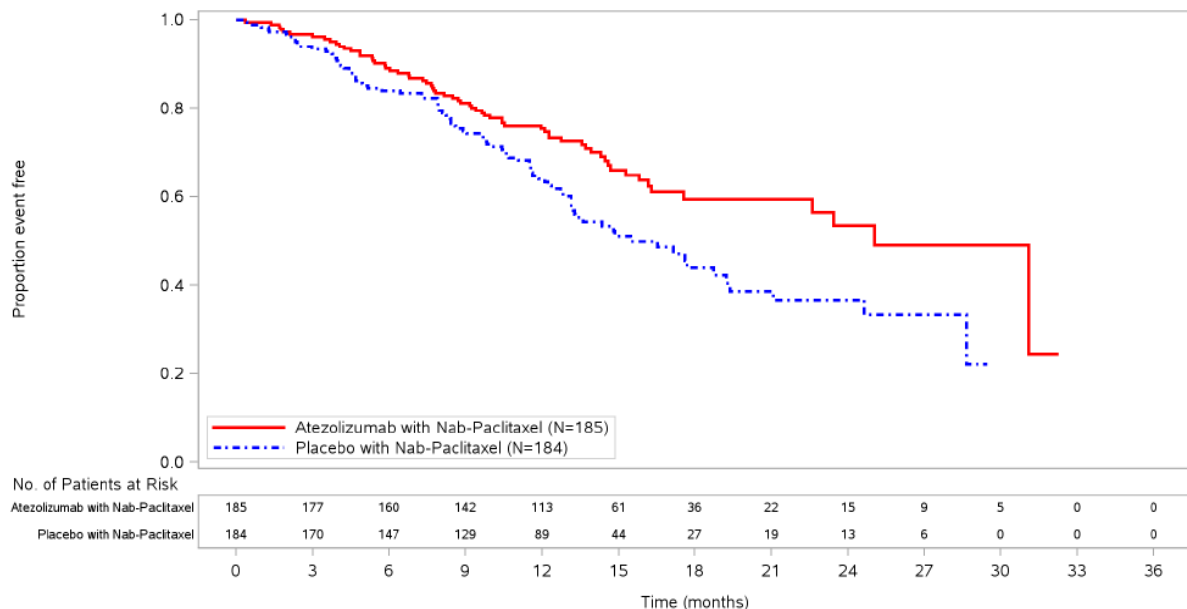


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, 1. Analyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

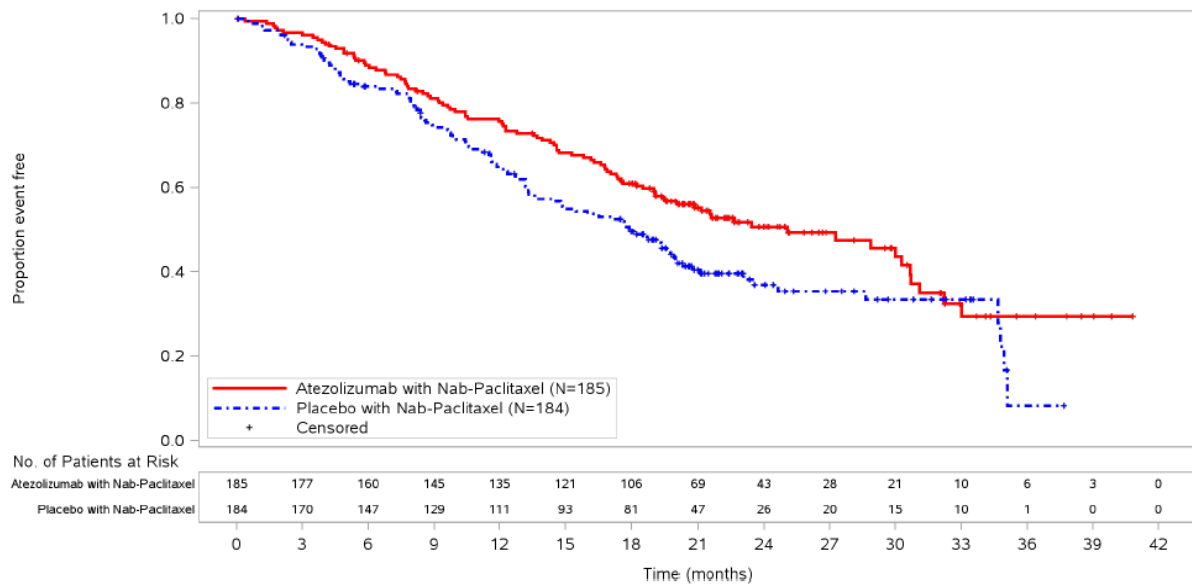


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, 2. Analyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 02.01.2019)

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.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer RCT. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT**4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT**

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
IMpassion130	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war ein ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie. Das PFS war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Zeitpunkt des Auftretens einer Krankheitsprogression, bewertet durch den Prüfarzt (INV-PFS) gemäß RECIST v1.1-Kriterien, oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat.</p> <p>Das PFS von Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Analyse keine Krankheitsprogression aufwiesen und nicht verstorben waren, wurde zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Das PFS von Patienten, die nach Baseline keine Tumorbeurteilung aufwiesen, wurde zum Datum der Randomisierung + 1 Tag zensiert.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wird das PFS gemäß Beurteilung durch das IRC dargestellt.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die mediane progressionsfreie Überlebenszeit geschätzt nach Kaplan-Meier (inklusive des nach der Brookmeyer-Crowley-Methode ermittelten 95 %-KI) und die HR als Effektschätzer einschließlich des korrespondierenden 95 %-KI. Kaplan-Meier-Kurven beider Behandlungsgruppen (einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf) werden abgebildet. Die HR und das zugehörige 95 %-KI wurden über ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell berechnet. Bei der Stratifizierung kamen die Strata Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorherige Taxantherapie (ja vs. nein) zur Anwendung. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden mittels stratifiziertem Log-Rank-Test geprüft.</p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die PD-L1 IC+ Population (ITT-Population) berichtet.</p> <p>Als Hauptanalyse werden die Ergebnisse der Primäranalyse des PFS (1. Datenschnitt vom 17.04.2018) und als ergänzende Analyse die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 02.01.2019 dargestellt.</p>
<p>HR: Hazard Ratio; INV-PFS: PFS gemäß Beurteilung durch Prüfarzt; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p>	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMpassion130	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Das PFS war ein ko-primärer Endpunkt der Studie. Der Endpunkt wurde entsprechend RECIST v1.1 nach Eisenhauer et al. (2009) adäquat operationalisiert und beruht auf objektiven Parametern. [15] Das PFS wurde von den Prüfern verblindet erhoben. Alle PD-L1 IC+ randomisierten Patienten (N=369) wurden in die Analyse des PFS eingeschlossen. Die Analyse des Endpunkts folgte somit dem ITT-Prinzip und die Patienten ohne PFS-Ereignis zum Datenschnitt wurden adäquat zensiert. Die IRC-Bewertung des Endpunkts wird als Sensitivitätsanalyse herangezogen.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS somit als niedrig 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.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population, Prüfarzt-bewertet

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184
ITT-Population		
Hauptanalyse: Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse		
Anzahl Ereignisse n (%)	138 (74,6)	157 (85,3)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95 %-KI] ^a	7,5 [6,7; 9,2]	5,0 [3,8; 5,6]
<i>Stratifizierte Analyse^b</i>		
HR	0,62	
[95 %-KI]	[0,49; 0,78]	
p-Wert ^c	< 0,0001	
Ergänzende Analyse: Datenschnitt vom 02.01.2019		
Anzahl Ereignisse n (%)	149 (80,5)	163 (88,6)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95 %-KI] ^a	7,5 [6,7; 9,2]	5,3 [3,8; 5,6]
<i>Stratifizierte Analyse^b</i>		
HR	0,63	
[95 %-KI]	[0,50; 0,80]	
p-Wert ^c	< 0,0001	
a: Nach Brookmeyer-Crowley		
b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)		
c: Log-Rank-Test		
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); PFS: Progressionsfreies Überleben		

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse des PFS wurden insgesamt 295 PFS-Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen durch die Prüfarzte beobachtet. Dabei hatten weniger Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (138 [74,6 %]) ein Ereignis als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (157 [85,3 %]). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,78]; $p < 0,0001$).

Das mediane PFS betrug 7,5 Monate im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 5,0 Monate im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm und wurde damit durch die Gabe von Atezolizumab + nab-Paclitaxel statistisch signifikant um 2,5 Monate verlängert.

Diese Ergebnisse wurden in der ergänzenden Analyse bestätigt.

Abbildung 7 und Abbildung 8 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS des jeweiligen Datenschnitts. Bei beiden Datenschnitten trennen sich die Kurven bereits ab der ersten geplanten Tumorbewertung in Woche 8 und bleiben im weiteren Zeitverlauf zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel getrennt.

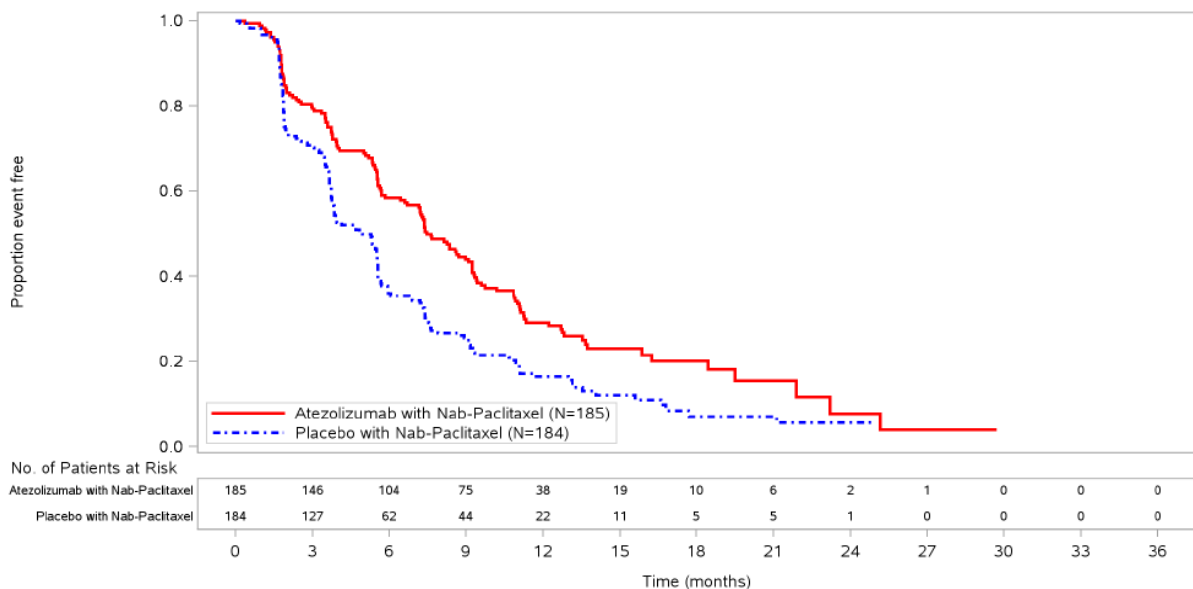


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, Prüfarzt-bewertet, Primäranalyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

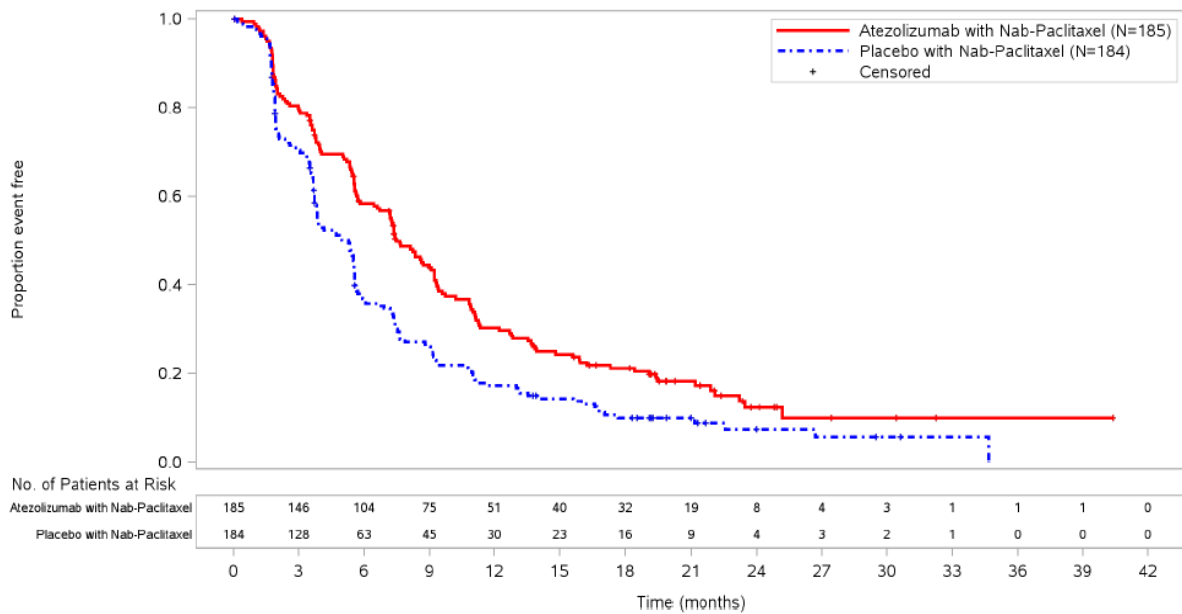


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, Prüfarzt-bewertet, ergänzende Analyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 02.01.2019)

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-29: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population, IRC-bewertet

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184
ITT-Population		
Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse		
Anzahl Ereignisse n (%)	129 (69,7)	143 (77,7)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95 %-KI] ^a	7,4 [5,7; 8,8]	4,0 [3,7; 5,6]
<i>Stratifizierte Analyse^b</i>		
HR	0,63	
[95 %-KI]	[0,50; 0,81]	
p-Wert ^c	0,0002	
Datenschnitt vom 02.01.2019 – ergänzende Analyse		
Anzahl Ereignisse n (%)	134 (72,4)	150 (81,5)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95 %-KI] ^a	7,4 [5,7; 9,0]	4,0 [3,7; 5,6]

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184
<i>Stratifizierte Analyse^b</i>		
HR	0,67	
[95 %-KI]	[0,53; 0,85]	
p-Wert ^c	0,0008	
<p>a: Nach Brookmeyer-Crowley</p> <p>b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)</p> <p>c: Log-Rank-Test</p> <p>HR: Hazard Ratio; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PFS: Progressionsfreies Überleben</p>		

Die Ergebnisse des durch das IRC bewerteten PFS bestätigen die Ergebnisse der Analysen des durch den Prüfarzt bewerteten PFS.

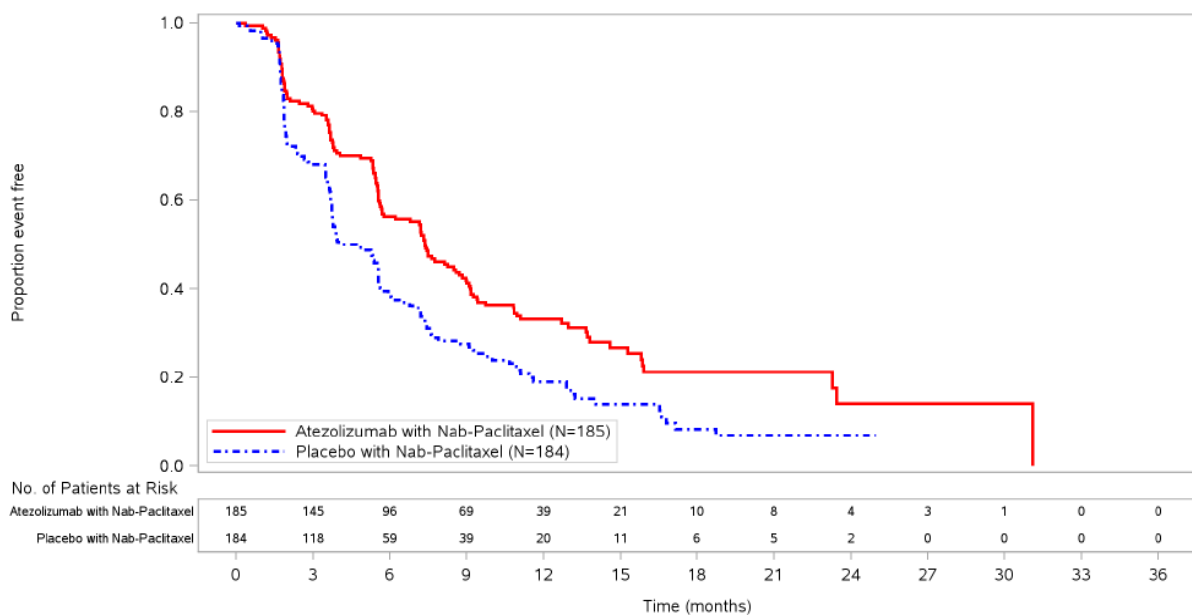


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, IRC-bewertet, Primäranalyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

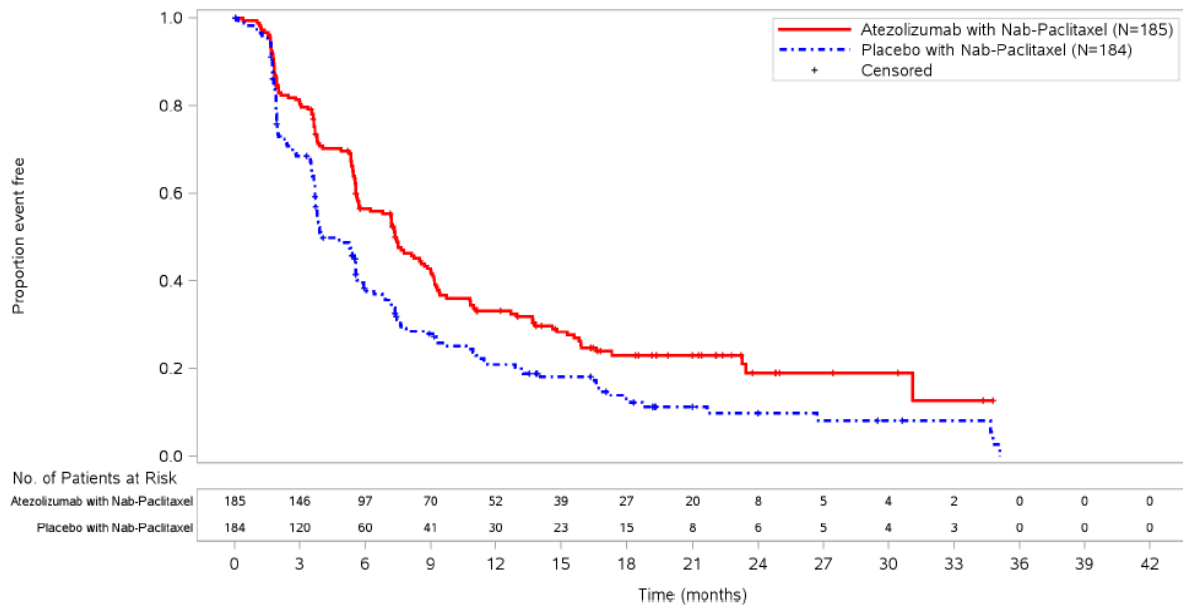


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, IRC-bewertet, ergänzende Analyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 02.01.2019)

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.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer RCT. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.2.2 Tumoransprechen – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
IMpassion130	<p>Das Tumoransprechen wurde als objektive Ansprechrate (ORR = Objective Response Rate) und Dauer des objektiven Ansprechens (DOR = Duration of Objective Response) erhoben. ORR und DOR stellten sekundäre Endpunkte der Studie dar.</p> <p><u>Objektive Ansprechrate:</u></p> <p>Die ORR war als Anteil der Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn (Baseline) definiert, bei welchen sich ein partielles Ansprechen (PR = Partial Response) oder vollständiges Ansprechen (CR = Complete Response) zeigte. Die Beurteilung eines Ansprechens erfolgte durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1.</p> <p>Alle randomisierten Patienten, deren Erkrankung zur <i>Baseline</i>-Visite messbar war (Bewertung durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1), wurden in die Analyse eingeschlossen und bildeten die ORR-auswertbare Population (Response-evaluable Population). Eine Bestätigung der PR oder CR war nicht erforderlich. Patienten, die keine PR oder CR gemäß der RECIST v1.1 zeigten und Patienten, für die nach <i>Baseline</i> keine Tumorbeurteilung (<i>post-baseline tumor assessment</i>) durchgeführt wurde, wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wird die ORR gemäß Bewertung durch das IRC dargestellt.</p> <p>Es werden die relativen und absoluten Effektmaße (Relatives Risiko [RR; Log-binomiales Regressionsmodell], Odds Ratio [OR; logistisches Regressionsmodell], Absolute Risikodifferenz [ARD; binomiales Regressionsmodell]) und die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI dargestellt. Zur Bewertung der Zusatznutzens wird das RR herangezogen. Der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgte mittels Wald-Test.</p> <p><u>Dauer des objektiven Ansprechens:</u></p> <p>Die DOR wurde nur für Patienten berechnet, die ein objektives Ansprechen (CR oder PR) zeigten (DOR-evaluable Population). Sie wurde definiert als Zeit zwischen dem ersten Auftreten einer nachgewiesenen CR oder PR und einer Krankheitsprogression (Bewertung durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1) oder dem Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat.</p> <p>Patienten, die weder eine Krankheitsprogression erfuhren noch verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung zensiert. Falls nach dem ersten Erreichen eines CR oder PR keine weitere Tumorbeurteilung erfolgte, wurde der Patient zum Zeitpunkt des ersten Auftretens einer CR oder PR zensiert.</p> <p>Im Dossier werden die Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Dauer des objektiven Ansprechens inklusive des 95 %-KI nach der Methode von Brookmeyer-Crowley berichtet. Kaplan-Meier-Kurven beider Behandlungsgruppen (einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf) werden abgebildet. Die HR und das zugehörige 95 %-KI wurden über ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell berechnet. Bei der Stratifizierung kamen die Strata Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorherige Taxantherapie (ja vs. nein) zur Anwendung. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden mittels stratifiziertem Log-Rank-Test geprüft.</p> <p>Im Dossier werden jeweils die Analysen für die PD-L1 IC+ Population (Response- bzw. DOR-evaluable Population) berichtet.</p> <p>Als Hauptanalyse werden die Ergebnisse der Primäranalyse des Tumoransprechens (1. Datenschnitt vom 17.04.2018) und als ergänzende Analyse die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 02.01.2019 dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
ARD: Absolute Risikodifferenz; CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; HR: Hazard Ratio; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrates; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR: Relatives Risiko	

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 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
<i>Objektive Ansprechrates (ORR)</i>						
IMpassion130	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
<i>Dauer des objektiven Ansprechens (DOR)</i>						
IMpassion130	niedrig	ja	n.a. ^a	ja	nein	niedrig
a: Die DOR basiert auf einer konditional verteilten Teilpopulation der Studie, wodurch eine Umsetzung des ITT-Prinzips nicht möglich ist.						
DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; ITT: Intention-to-Treat; n.a.: nicht anwendbar; ORR: Objektive Ansprechrates; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Für das Tumoransprechen werden die ORR und die DOR berücksichtigt. Die Endpunkte wurden entsprechend RECIST v1.1 angemessen operationalisiert und durch die Prüfarzte verblindet erhoben. Eine Bewertung des Endpunkts durch das IRC wird als Sensitivitätsanalyse zusätzlich dargestellt.

Für die ORR wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Alle randomisierten PD-L1 IC+ Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn wurden in die Analyse einbezogen.

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

Die DOR basiert auf einer nicht-randomisierten Teilpopulation der Studie (PD-L1 IC+ Patienten mit CR oder PR). Das ITT-Prinzip ist daher bei diesen Analysen nicht anwendbar. Da die Selektion der Patienten vom Tumoransprechen abhängig und somit nicht steuerbar war und die DOR in Zusammenhang mit der ORR betrachtet wird, sind die Analysen dennoch valide. Die nicht anwendbare Umsetzung des ITT-Prinzips bei der DOR führt somit nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte ORR und DOR somit als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population, Prüfarzt-bewertet

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N=185	Placebo + nab-Paclitaxel N=183
Hauptanalyse: Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse		
ORR (Response-evaluable Population)		
Patienten mit ORR (CR/PR, n ^a [%])	109 (58,9)	78 (42,6)
RR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c	1,39 [1,14; 1,70]; 0,0014	
OR [95 %-KI] ^b	1,97 [1,29; 3,00]	
ARD [95 %-KI] ^b	0,16 [0,06; 0,26]	
DOR (DOR-evaluable Population)		
Anzahl der Patienten in der Analyse	109	78
Patienten mit Ereignis, n (%)	70 (64,2)	59 (75,6)
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen DOR (Monate) [95 %-KI] ^d	8,5 [7,3; 9,7]	5,5 [3,7; 7,1]
Stratifizierte Analyse^e		
HR	0,56	
[95 %-KI]	[0,39; 0,81]	
p-Wert ^f	0,0017	

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N=185	Placebo + nab-Paclitaxel N=183
Ergänzende Analyse: Datenschnitt vom 02.01.2019		
ORR (Response-evaluable Population)		
Patienten mit ORR (CR/PR, n ^a [%]) RR [95 %-KI] ^b , p-Wert ^c OR [95 %-KI] ^b ARD [95 %-KI] ^b	109 (58,9) 1,41 [1,15; 1,72], 0,0009 2,01 [1,32; 3,06] 0,17 [0,07; 0,27]	77 (42,1) ^g
DOR (DOR-evaluable Population)		
Anzahl der Patienten in der Analyse	109	77 ^g
Patienten mit Ereignis, n (%)	79 (72,5)	63 (81,8)
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen DOR (Monate) [95 %-KI] ^d	8,5 [7,3; 10,2]	5,5 [3,7; 7,1]
Stratifizierte Analyse^e		
HR [95 %-KI] p-Wert ^f	0,57 [0,41; 0,81] 0,0013	
<p>a: Anzahl Patienten mit Ansprechen b: Log-binomiales Regressionsmodell (RR), logistisches Regressionsmodell (OR), binomiales Regressionsmodell (ARD) c: Wald-Test d: Nach Brookmeyer-Crowley e: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein) f: Log-Rank-Test g: Prüfarztbewertung eines Patienten wurde von „Partielles Ansprechen“ auf „Stabile Erkrankung“ geändert</p>		
<p>ARD: Absolute Risikodifferenz; CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PR: Partielles Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko</p>		

Objektive Ansprechrate

Zur Primäranalyse betrug die durch den Prüfarzt bewertete ORR im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 58,9 % (109 Patienten) und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 42,6 % (78 Patienten) und war unter der Therapie mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel statistisch signifikant höher als unter Placebo + nab-Paclitaxel. Das RR [95 %-KI] betrug 1,39 [1,14; 1,70] mit $p = 0,0014$.

Ein komplettes Ansprechen konnte bei 19 Patienten (10,3 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und nur bei 2 Patienten (1,1 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm nachgewiesen werden. Im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm zeigten 90 (48,6 %) der Patienten ein partielles Ansprechen und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm waren es 76 Patienten (41,5 %). Ein Fortschreiten der Erkrankung wurde bei 31 Patienten (16,8 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und bei 46 Patienten (25,1 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm beobachtet werden. [70]

Diese Ergebnisse wurden in der ergänzenden Analyse vom 02.01.2019 bestätigt.

Dauer des objektiven Ansprechens

Zur Primäranalyse betrug die mediane DOR im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 8,5 Monate und war damit 3,0 Monate länger als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm mit einem Median von 5,5 Monaten. Es lag ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu der mit Placebo + nab-Paclitaxel vor (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,39; 0,81]; $p = 0,0017$). Von den 109 Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm, die ein objektives Tumorausprechen zeigten, trat bis zum Zeitpunkt der Primäranalyse bei 64,2 % (70 Patienten) ein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) auf. Im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm hingegen trat bei 75,6 % (59 von 78 Patienten) ein Ereignis auf.

Diese Ergebnisse wurden in der ergänzenden Analyse vom 02.01.2019 bestätigt.

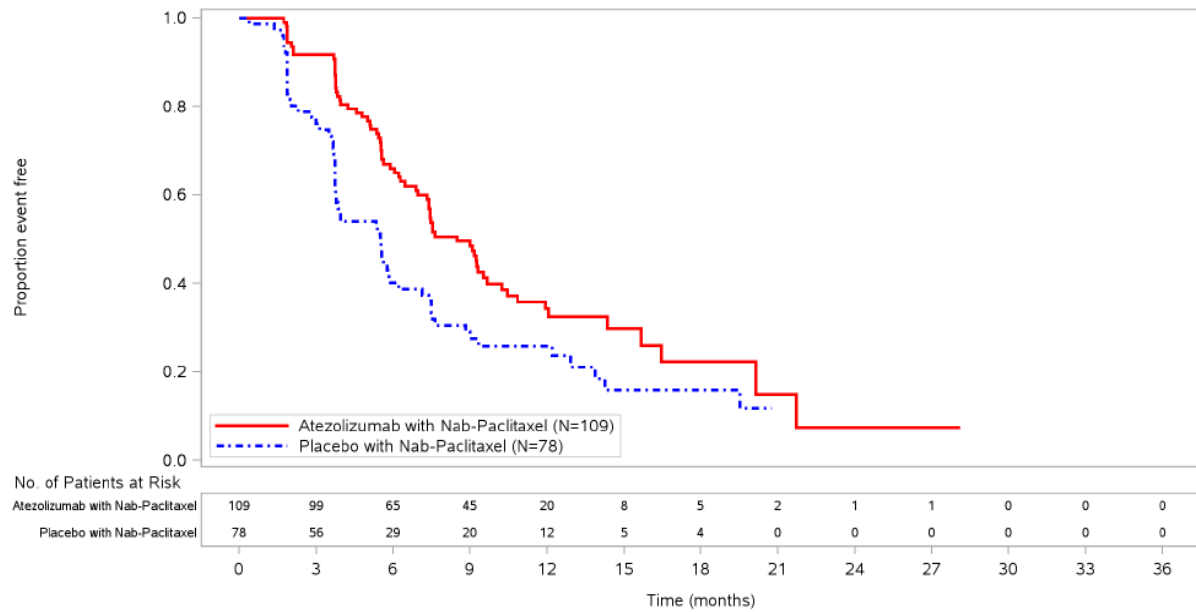


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des objektiven Ansprechens der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, Prüfarzt-bewertet, Primäranalyse (DOR-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

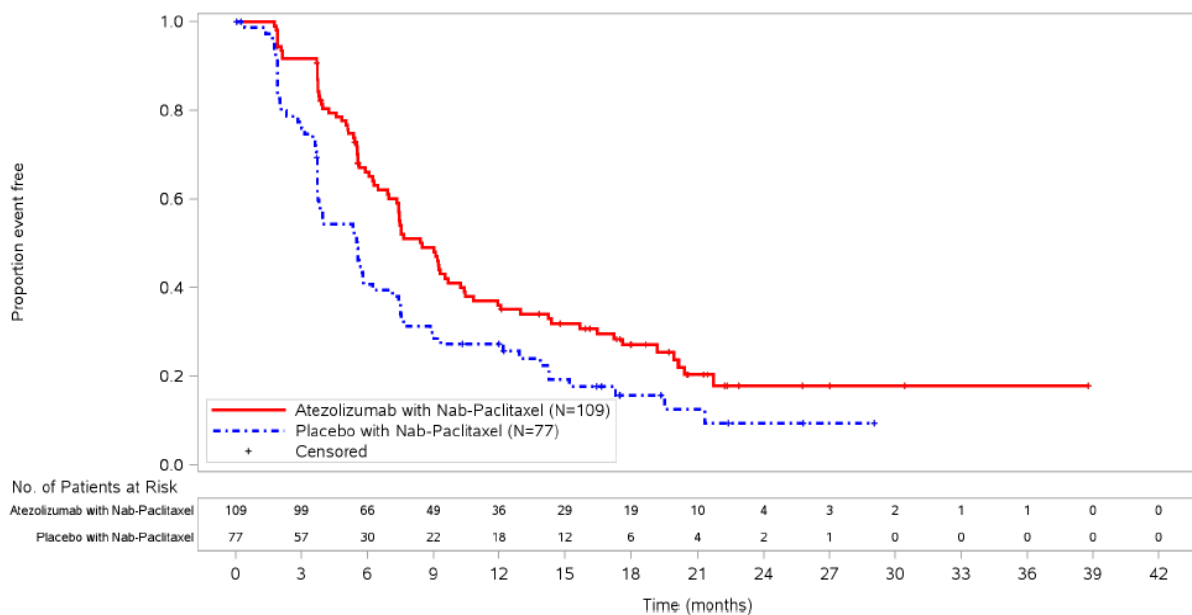


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des objektiven Ansprechens der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, Prüfarzt-bewertet, ergänzende Analyse (DOR-evaluable Population, Datenschnitt vom 02.01.2019)

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-33: Ergebnisse für das Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population, IRC-bewertet

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Placebo + nab-Paclitaxel
Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse		
	N = 168	N = 168
ORR (Response-evaluable Population)		
Patienten mit ORR (CR/PR, n ^a [%])	112 (66,7)	74 (44,0)
RR [95 %-KI] ^b , p-Wert ^c	1,51 [1,24; 1,83], < 0,0001	
OR [95 %-KI] ^b	2,57 [1,64; 4,03],	
ARD [95 %-KI] ^b	0,22 [0,12; 0,33]	
DOR (DOR-evaluable Population)		
Anzahl der Patienten in der Analyse	112	74
Patienten mit Ereignis, n (%)	65 (58,0)	46 (62,2)
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen DOR (Monate) [95 %-KI] ^d	7,5 [5,7; 12,1]	5,7 [4,6; 9,0]
Stratifizierte Analyse^e		
HR [95 %-KI]	0,73 [0,49; 1,08]	
p-Wert ^f	0,1137	
Datenschnitt vom 02.01.2019 – ergänzende Analyse		
	N = 169	N = 168
ORR (Response-evaluable Population)		
Patienten mit ORR (CR/PR, n ^a [%])	112 (66,3)	74 (44,0)
RR [95 %-KI] ^b , p-Wert ^c	1,50 [1,23; 1,83], < 0,0001	
OR [95 %-KI] ^b	2,53 [1,62; 3,96]	
ARD [95 %-KI] ^b	0,22 [0,12; 0,32]	
DOR (DOR-evaluable Population)		
Anzahl der Patienten in der Analyse	112	74
Patienten mit Ereignis, n (%)	69 (61,6)	52 (70,3)
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen DOR (Monate) [95 %-KI] ^d	7,5 [5,6; 12,1]	5,6 [4,6; 10,6]
Stratifizierte Analyse^e		
HR [95 %-KI]	0,77 [0,53; 1,12]	
p-Wert ^f	0,1678	

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Placebo + nab-Paclitaxel
<p>a: Anzahl Patienten mit Ansprechen b: Log-binomiales Regressionsmodell (RR), logistisches Regressionsmodell (OR), binomiales Regressionsmodell (ARD) c: Wald-Test d: Nach Brookmeyer-Crowley e: Stratifiziertes Cox-Regressionmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein) f: Log-Rank-Test</p> <p>ARD: Absolute Risikodifferenz; CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; HR: Hazard Ratio; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PR: Partielles Ansprechen; RR: Relatives Risiko</p>		

Die Ergebnisse der durch das IRC-bewerteten ORR und DOR bestätigen insgesamt die Ergebnisse der Analysen der durch den Prüfarzt-bewerteten ORR und DOR.

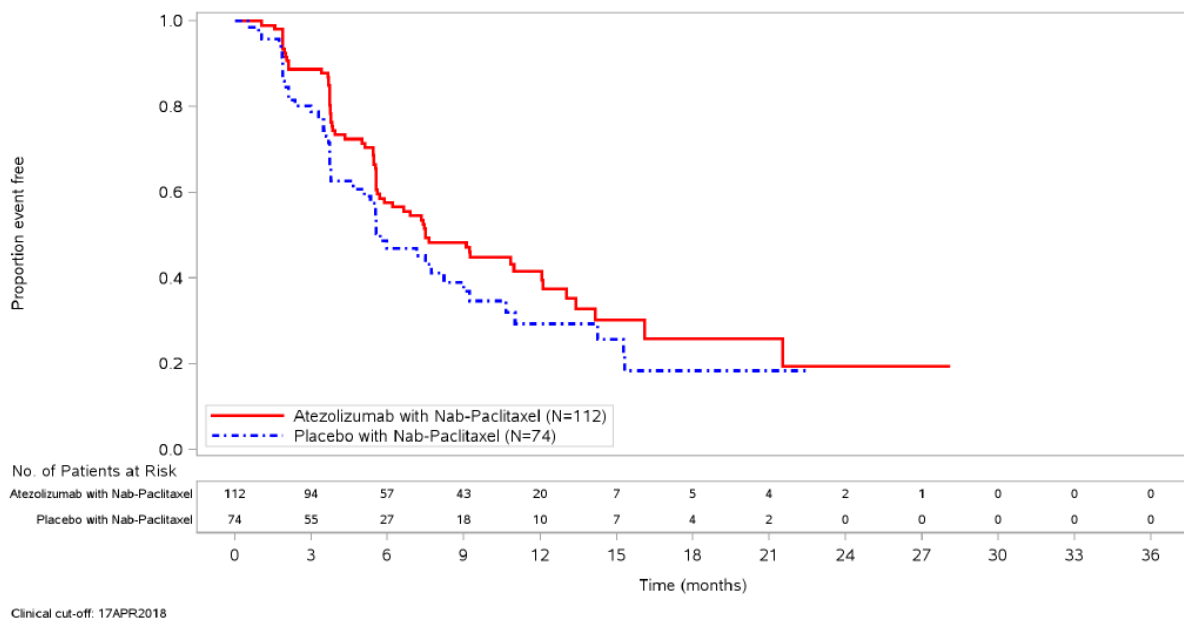


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des objektiven Ansprechens der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, IRC-bewertet, Primäranalyse (DOR-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

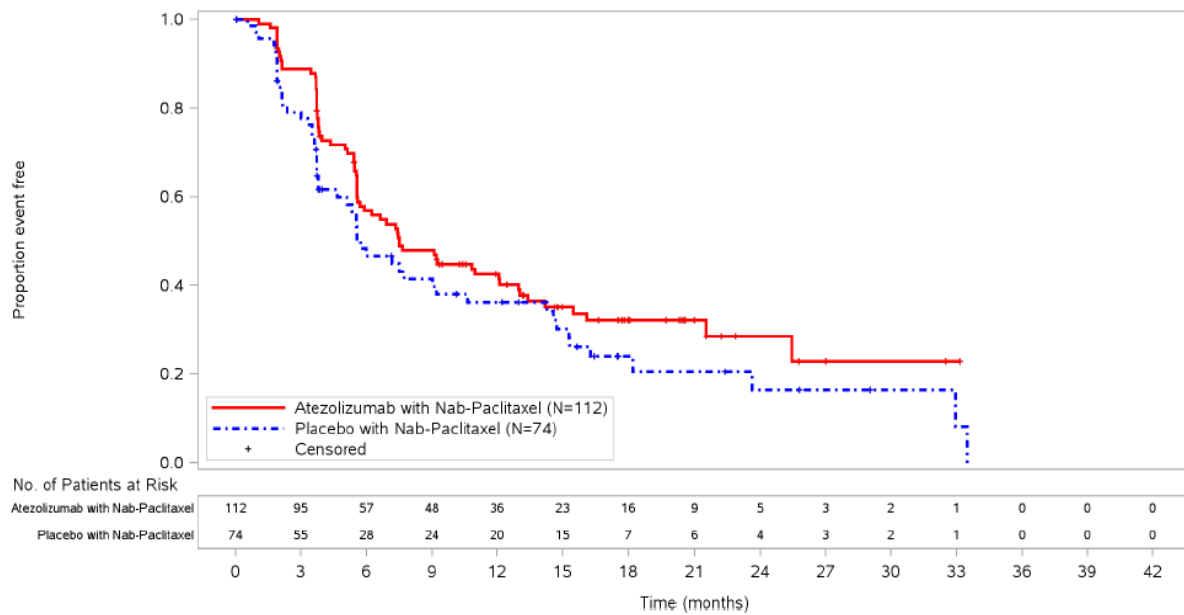


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des objektiven Ansprechens der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+Population, IRC-bewertet, ergänzende Analyse (DOR-evaluable Population, Datenschnitt vom 02.01.2019)

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.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer RCT. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.2.3 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
IMpassion130	<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. [37, 39] Aktuelle Referenzwerte, erhoben in einer repräsentativen Stichprobe in Deutschland, liegen vor. [77]</p> <p>Es handelt sich um einen Selbstbeurteilungsfragebogen bestehend aus 30 Fragen. Neben Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand und zur Lebensqualität werden 5 funktionale Domänen (Rollen- körperliche, emotionale, kognitive und soziale Funktion), 3 Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) und 5 Einzelsymptome (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe) sowie finanzielle Schwierigkeiten erfasst.</p> <p>Höhere Werte auf einer Skala bedeuten eine Verschlechterung der Symptome. Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 (beziehungsweise 1 bis 7 bei Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand) bewertet.</p> <p>Folgende Skalen werden im vorliegenden Dossier zur Bewertung der Symptomatik unter der Endpunktkategorie „Morbidity“ dargestellt (Nummer der jeweiligen Frage[n]):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatigue: Symptomskala bestehend aus 3 Fragen (Nr. 10, 12, 18) - Übelkeit und Erbrechen: Symptomskala bestehend aus 2 Fragen (Nr. 14, 15) - Schmerz: Symptomskala bestehend aus 2 Fragen (Nr. 9, 19) - Dyspnoe: Einzelfrage (Nr. 8) - Schlaflosigkeit: Einzelfrage (Nr. 11) - Appetitverlust: Einzelfrage (Nr. 13) - Verstopfung: Einzelfrage (Nr. 16) - Diarrhoe: Einzelfrage (Nr. 17) <p>Das Item Finanzielle Schwierigkeiten wird nicht berichtet, da es sich nicht um ein klinisches Symptom handelt.</p> <p>Im Fall unvollständiger Datensätze bezüglich der Subskalen der Fragebögen wurde in Übereinstimmung mit den Auswertungshandbüchern und Validierungsplänen eine anteilige Bewertung errechnet, vorausgesetzt, mehr als 50 % der Items waren ausgefüllt worden. Wurden weniger als 50 % der Items zu einer Subskala ausgefüllt, wurde die Subskala als fehlend gewertet.</p> <p>Für alle Symptomskalen werden folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (TTD = Time-to-Deterioration) der jeweiligen Symptomskala (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte). <p>In der Time-to-Event-Analyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung des Scores um ≥ 10 Punkte aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen. Eine Bestätigung der Verschlechterung zum Zeitpunkt der darauf folgenden Bewertung war nicht erforderlich. Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung keine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aufgetreten war, wurden mit diesem Datum zensiert.</p> <p>Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils die HR und das zugehörige 95 %-KI berechnet (Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen [ja vs. nein] und vorheriger Taxantherapie [ja vs. nein]). Die Überprüfung der Differenzen zwischen den Behandlungsarmen erfolgte mittels</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>stratifiziertem Log-Rank-Test. Kaplan-Meier-Kurven beider Behandlungsgruppen (einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf) werden abgebildet.</p> <p>Daten zur Compliance für den EORTC QLQ-C30-Fragebogen, definiert als Anteil der eingegangenen Fragebögen in Relation zur erwarteten Anzahl, werden zusätzlich berichtet.</p> <p>Im Zuge der Analyse wurden ausschließlich Patienten mit Ausgangswerten (<i>Baseline</i>) und mindestens einem Folgewert (<i>post-Baseline</i>) berücksichtigt (PRO-evaluable Population). Die Patienten dokumentierten ihre Einschätzung in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens mittels eines tragbaren elektronischen Gerätes (ePRO).</p> <p>Im Dossier werden jeweils die Analysen für die PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population) berichtet.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2018 dargestellt.</p>
<p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; ePRO: Elektronisch erhobener patientenberichteter Endpunkt; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale klinische Differenz; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PRO: Patientenberichteter Endpunkt; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung</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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMpassion130	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EORTC QLQ-C30 ist für Krebspatienten validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet. [37, 39]

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der PD-L1 IC+ Gesamtpopulation die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-C30 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Zyklus 20 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70 % (Tabelle 4-36). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (≤ 13 bzw. 7 Patienten). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle Symptomsskalen des EORTC QLQ-C30 als niedrig bewertet.

Tabelle 4-36 zeigt die Rücklaufquoten für die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zu Baseline (Zyklus 1) und den nachfolgenden Zyklen für den Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel. Für jeden Zyklus ist die Zahl (Prozentsatz) der Patienten mit Werten in Relation zur Zahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten mit Baseline-Werten angegeben.

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

Tabelle 4-36: Rücklaufquoten für die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel	
	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%) ^a	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%) ^a
Zyklus 1 Tag 1	185	170 (91,9)	184	168 (91,3)
Zyklus 2 Tag 1	182	162 (89,0)	176	158 (89,8)
Zyklus 3 Tag 1	169	148 (87,6)	158	132 (83,5)
Zyklus 4 Tag 1	151	138 (91,4)	126	115 (91,3)
Zyklus 5 Tag 1	141	124 (87,9)	110	91 (82,7)
Zyklus 6 Tag 1	128	112 (87,5)	87	82 (94,3)
Zyklus 7 Tag 1	116	97 (83,6)	81	66 (81,5)
Zyklus 8 Tag 1	97	86 (88,7)	61	52 (85,2)
Zyklus 9 Tag 1	89	73 (82,0)	54	45 (83,3)
Zyklus 10 Tag 1	75	68 (90,7)	41	40 (97,6)
Zyklus 11 Tag 1	66	58 (87,9)	37	34 (91,9)
Zyklus 12 Tag 1	61	53 (86,9)	34	30 (88,2)
Zyklus 13 Tag 1	57	45 (78,9)	31	24 (77,4)
Zyklus 14 Tag 1	45	40 (88,9)	25	22 (88,0)
Zyklus 15 Tag 1	36	34 (94,4)	22	18 (81,8)
Zyklus 16 Tag 1	30	27 (90,0)	16	15 (93,8)
Zyklus 17 Tag 1	21	20 (95,2)	10	8 (80,0)
Zyklus 18 Tag 1	18	18 (100,0)	10	9 (90,0)
Zyklus 19 Tag 1	15	14 (93,3)	8	6 (75,0)
Zyklus 20 Tag 1	13	11 (84,6)	7	6 (85,7)
Zyklus 21 Tag 1	13	8 (61,5)	5	4 (80,0)
Zyklus 22 Tag 1	8	7 (87,5)	5	4 (80,0)
Zyklus 23 Tag 1	7	6 (85,7)	5	4 (80,0)
Zyklus 24 Tag 1	7	7 (100,0)	4	3 (75,0)
Zyklus 25 Tag 1	7	7 (100,0)	4	3 (75,0)
Zyklus 26 Tag 1	6	4 (66,7)	4	2 (50,0)
Zyklus 27 Tag 1	6	4 (66,7)	3	1 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	3	2 (66,7)	1	1 (100,0)
Zyklus 29 Tag 1	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 30 Tag 1	2	2 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 31 Tag 1	2	2 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 32 Tag 1	2	2 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 33 Tag 1	1	1 (100,0)	0	0 (0)

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel	
	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%) ^a	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%) ^a
Zyklus 34 Tag 1	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 35 Tag 1	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Behandlungsabbruch	161	104 (64,6)	171	103 (60,2)
Follow-up 1	159	25 (15,7)	167	23 (13,8)
Follow-up 2	143	39 (27,3)	150	46 (30,7)
Follow-up 3	130	45 (34,6)	134	49 (36,6)
Follow-up 4	120	41 (34,2)	125	47 (37,6)
Follow-up 5	113	37 (32,7)	117	40 (34,2)
Follow-up 6	106	39 (36,8)	111	40 (36,0)
Follow-up 7	92	29 (31,5)	102	36 (35,3)
Follow-up 8	80	26 (32,5)	91	35 (38,5)
Follow-up 9	68	20 (29,4)	81	27 (33,3)
Follow-up 10	64	18 (28,1)	69	21 (30,4)
Follow-up 11	47	17 (36,2)	59	18 (30,5)
Follow-up 12	42	16 (38,1)	54	14 (25,9)
Follow-up 13	33	5 (15,2)	40	3 (7,5)
Follow-up 14	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Follow-up 15	1	1 (100,0)	0	0 (0)

a: Geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Symptomskalen/-items des EORTC QLQ-C30 hinweg (mit Ausnahme des Items Finanzielle Schwierigkeiten).

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Minimum der Rücklaufquoten für jegliches Symptom zum Erhebungszeitpunkt; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3)

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

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130 Datenschnitt vom 17.04.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 164	Placebo + nab-Paclitaxel N = 158	Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel
	Responder n (%)	Responder n (%)	
PRO-evaluable Population			
Fatigue	142 (86,6)	126 (79,7)	1,06 [0,83; 1,35], 0,6127
Übelkeit und Erbrechen	115 (70,1)	102 (64,6)	1,01 [0,77; 1,33], 0,9335
Schmerz	123 (75,0)	100 (63,3)	1,34 [1,03; 1,76], 0,0312
Dyspnoe	103 (62,8)	90 (57,0)	1,03 [0,78; 1,37], 0,8214
Schlaflosigkeit	90 (54,9)	76 (48,1)	1,03 [0,75; 1,39], 0,8629
Appetitverlust	97 (59,1)	93 (58,9)	0,94 [0,70; 1,25], 0,6608
Verstopfung	102 (62,2)	93 (58,9)	0,95 [0,72; 1,26], 0,7440
Diarrhoe	100 (61,0)	87 (55,1)	1,12 [0,84; 1,49], 0,4321
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)			
b: Log-Rank-Test			
EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für 7 der 8 Symptomskalen. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte bei diesen Symptomskalen somit nicht zu einer Verschlechterung. Lediglich für Schmerz zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,03; 1,76]; p = 0,0312).

Eine mögliche Ursache des negativen Effektes der Symptomskala Schmerz besteht in der unbalanzierten Ausgangslage zu Baseline. Tabelle 4-38 zeigt die Mittelwerte zu Baseline für alle Symptom- und Funktionsskalen.

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

Tabelle 4-38: Werte der Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

EORTC QLQ-Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel Baseline Mittelwert (SD)	Placebo + nab-Paclitaxel Baseline Mittelwert (SD)	Differenz	Standardisierte Differenz (t-Wert)
Symptomskalen				
C30: Fatigue	31,9 (24,9)	34,5 (27,5)	-2,6	-0,9
C30: Übelkeit und Erbrechen	7,8 (16,4)	7,5 (17,0)	0,2	0,12
C30: Schmerz	28,0 (28,4)	36,7 (31,7)	-8,7	-2,65
C30: Dyspnoe	20,8 (28,5)	22,4 (31,9)	-1,6	-0,5
C30: Schlaflosigkeit	34,1 (33,0)	36,5 (33,5)	-2,4	-0,66
C30: Appetitverlust	19,4 (27,5)	21,6 (28,5)	-2,2	-0,73
C30: Verstopfung	14,1 (23,4)	12,1 (24,9)	2	0,77
C30: Diarrhoe	4,5 (14,0)	4,8 (12,8)	-0,3	-0,17
BR23: Nebenwirkungen der systemischen Therapie	15,0 (15,6)	16,0 (16,1)	-1	-0,59
BR23: Symptome im Brustbereich	22,6 (24,6)	27,9 (28,8)	-5,3	-1,79
BR23: Symptome im Armbereich	22,4 (26,7)	27,8 (27,8)	-5,4	-1,78
Funktionsskalen				
C30: Globaler Gesundheitsstatus	67,3 (22,6)	64,9 (23,9)	2,4	0,94
C30: Rollenfunktion	73,3 (31,2)	69,7 (32,3)	3,6	1,04
C30: Körperliche Funktion	82,4 (18,2)	77,9 (22,4)	4,5	2,04
C30: Emotionale Funktion	70,2 (24,4)	67,7 (25,6)	2,5	0,93
C30: Kognitive Funktion	83,3 (20,5)	81,9 (22,7)	1,4	0,59
C30: Soziale Funktion	76,9 (29,1)	73,5 (28,3)	3,3	1,07
BR23: Körperbild	80,9 (26,8)	81,1 (24,0)	-0,2	-0,07
BR23: Zukunftsperspektive	44,0 (35,2)	42,8 (35,9)	1,2	0,3
BR23: Sexuelle Aktivität	15,4 (21,6)	14,2 (20,9)	1,2	0,51
EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PRO: Patientenberichteter Endpunkt; SD: Standardabweichung				

Es ist ersichtlich, dass bei Schmerz eine deutliche Ungleichverteilung vorliegt: Der Ausgangswert ist im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm um fast 9 Punkte niedriger als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Dies zeigt sich auch am t-Wert, welcher eine normierte Größe des Unterschieds darstellt. Dieser Unterschied ist mit Abstand der größte aller Symptom- und Funktionsskalen (die Signifikanzgrenze liegt bei 1,96).

Dies bedeutet, dass Patienten aus dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm ein bedeutend niedrigeres Schmerzlevel zu Baseline hatten als die Patienten aus dem Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Da es sich bei der IMpassion130 um eine randomisierte und nach PD-L1-Status stratifizierte Studie handelt und dieser Effekt nur bei der Symptomskala Schmerz auftritt, muss es sich hierbei um einen zufälligen Effekt handeln. Obwohl beide Gruppen randomisiert und somit zum Zeitpunkt Baseline unter gleichen Voraussetzungen standen, befanden sich doch im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm mehr Patienten, deren Werte zufällig nach unten abweichen.

Für die Responderanalyse bedeutet dies, dass Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm schon bei niedrigeren Werten (d. h. geringerem Schmerz) eine Verschlechterung erreichen, verglichen mit den Patienten des Placebo + nab-Paclitaxel-Arms. Für einen Patienten, der mit dem Baselinewert 28 startet, stellt ein Follow-up Wert von 40 Punkten beispielsweise eine Verschlechterung dar. Demgegenüber ist für einen Patienten mit einem Startwert von 36 ein Follow-up Wert von 40 noch keine Verschlechterung.

Dieser zufällige Effekt der unterschiedlichen Baseline-Niveaus ist insofern bedeutsam, weil seine Folgen mit dem bekannten Phänomen der „Regression zur Mitte“ zusammenhängen. Dieses besagt, dass nach einem extrem ausgefallenen Messwert die nachfolgende Messung wieder näher am Durchschnitt liegt, falls der Zufall einen Einfluss auf die Messgröße hat.

Der Patient mit dem niedrigen Mittelwert 28 aus dem vorangegangenen Beispiel wird sich also in den nachfolgenden Messungen dem Gruppenmittelwert wieder annähern, womit er (rein zufällig) ein größeres Risiko einer Response hat. Umgekehrt gilt, dass ein Patient mit einem stark nach oben abweichenden Messwert sich auch der Mitte annähern wird, womit er ein technisch geringeres Risiko einer negativen Response hat.

Wegen der stark unterschiedlichen Mittelwerte zu Baseline wiesen offensichtlich mehr Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm einen extrem niedrigen Baselinewert auf und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm befanden sich mehr Patienten mit sehr hohem Baselinewert.

Dadurch standen Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm unter einem größeren Risiko einer negativen Schmerz-Response, ohne dass auch die Zunahme des Schmerzes tatsächlich größer wäre. Nur für das Symptom Schmerz besteht ein Effekt zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel, und nur für exakt dieses Symptom bestand eine solche deutliche Ungleichverteilung zu Baseline.

Aufgrund dessen wird aus Sicht von Roche dieser Effekt zumindest zum Teil durch das rein technische Phänomen der Regression zur Mitte verursacht.

Wenn der negative Effekt für die Symptomskala Schmerz einem tatsächlichen klinischen Nachteil für die Therapie mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel entspräche, würde man zudem aus medizinischer Sicht entsprechende Effekte hinsichtlich der UE aller Grade, UE Grad 3-4 und SUE nach SOC/PT erwarten. Dies hat sich in der IMpassion130 nicht gezeigt. [76]

Abbildung 15 zeigt die Mittelwerte für die Symptomskala Schmerz für alle Patienten in den Behandlungsarmen im zeitlichen Verlauf. Der Verlauf zeigt deutlich den Unterschied der Werte zu Baseline sowie die Vergleichbarkeit der Mittelwerte zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf. Zu beachten ist hierbei die immer geringer werdende Anzahl der Patienten in späteren Zyklen (Tabelle 4-36), wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse sukzessive geringer wird. Die scheinbar auftretenden Unterschiede ab Zyklus 17 haben somit keine Relevanz.

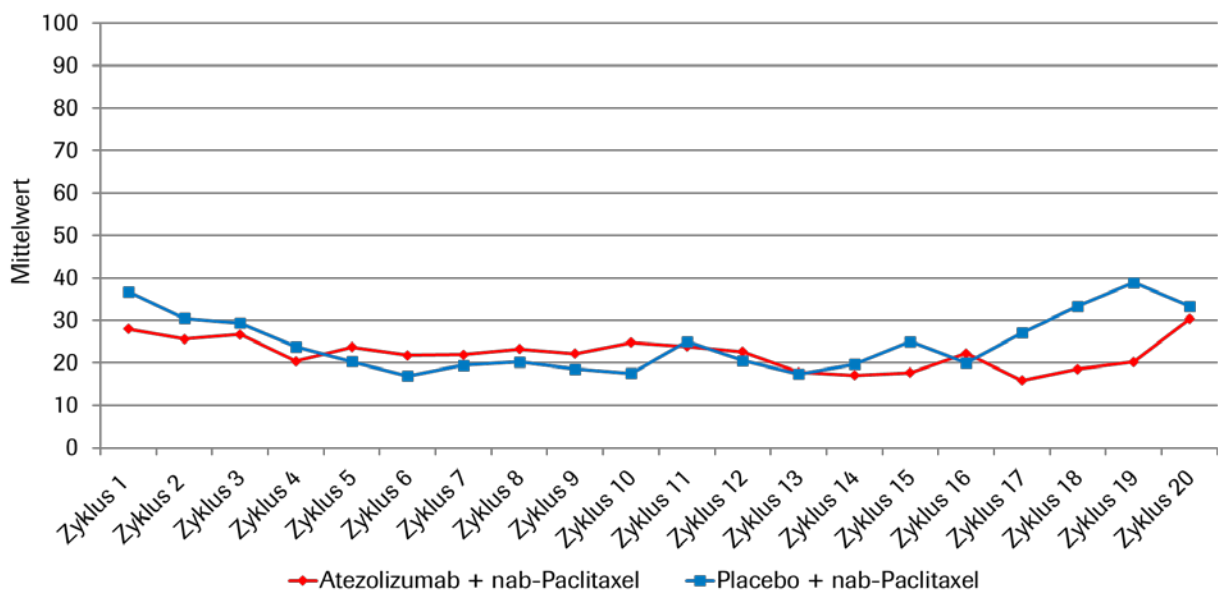


Abbildung 15: Mittelwerte für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (ITT-Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der verschiedenen Symptome.

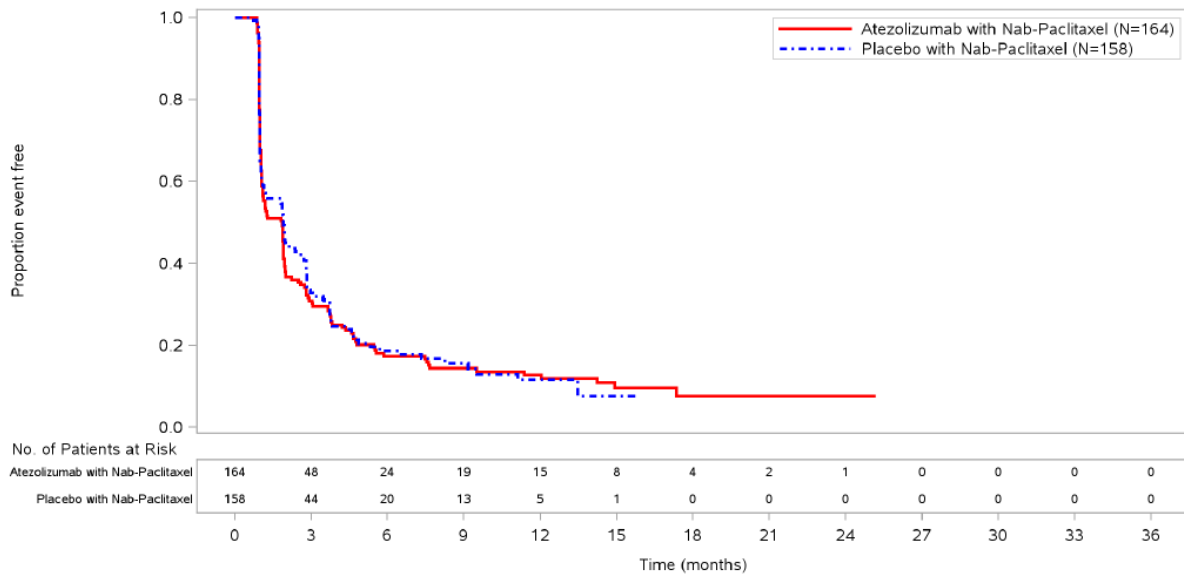


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

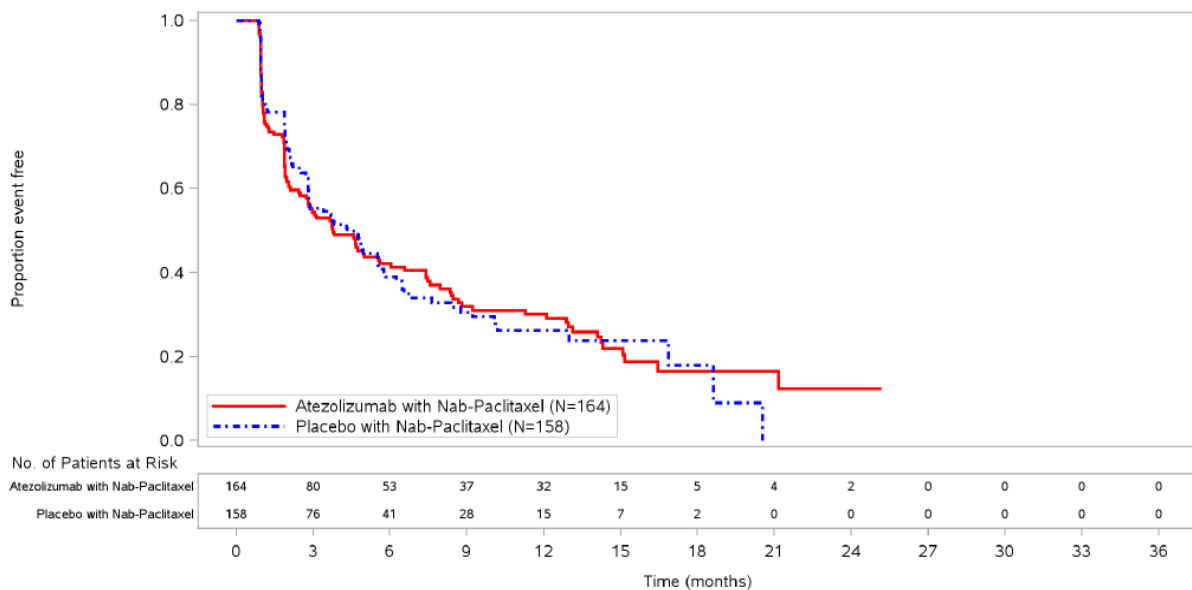


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

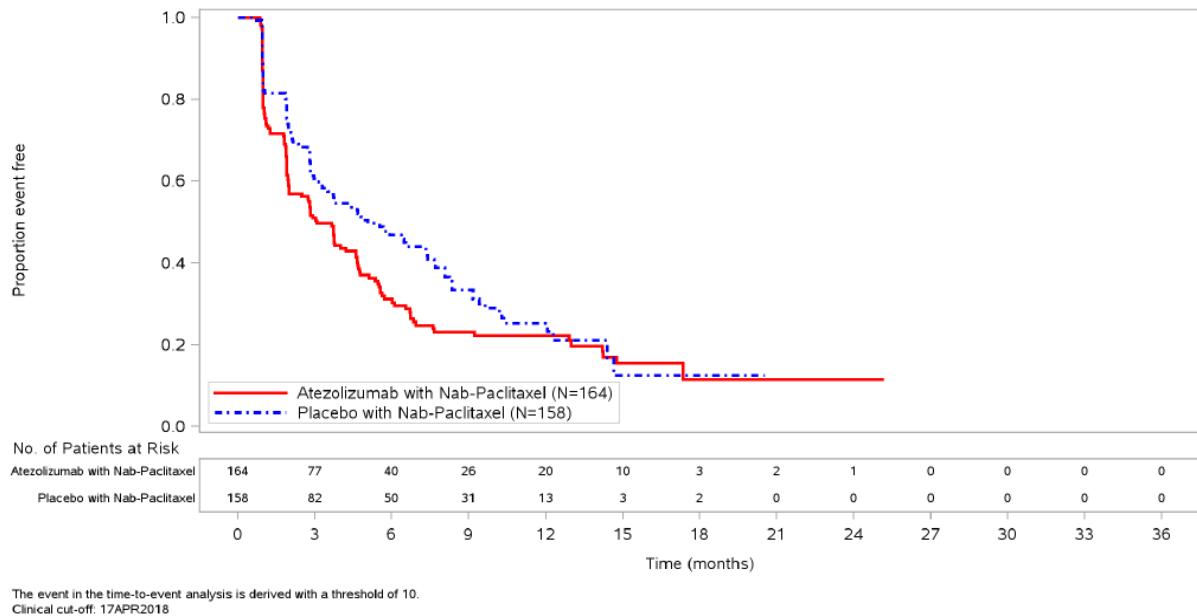


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

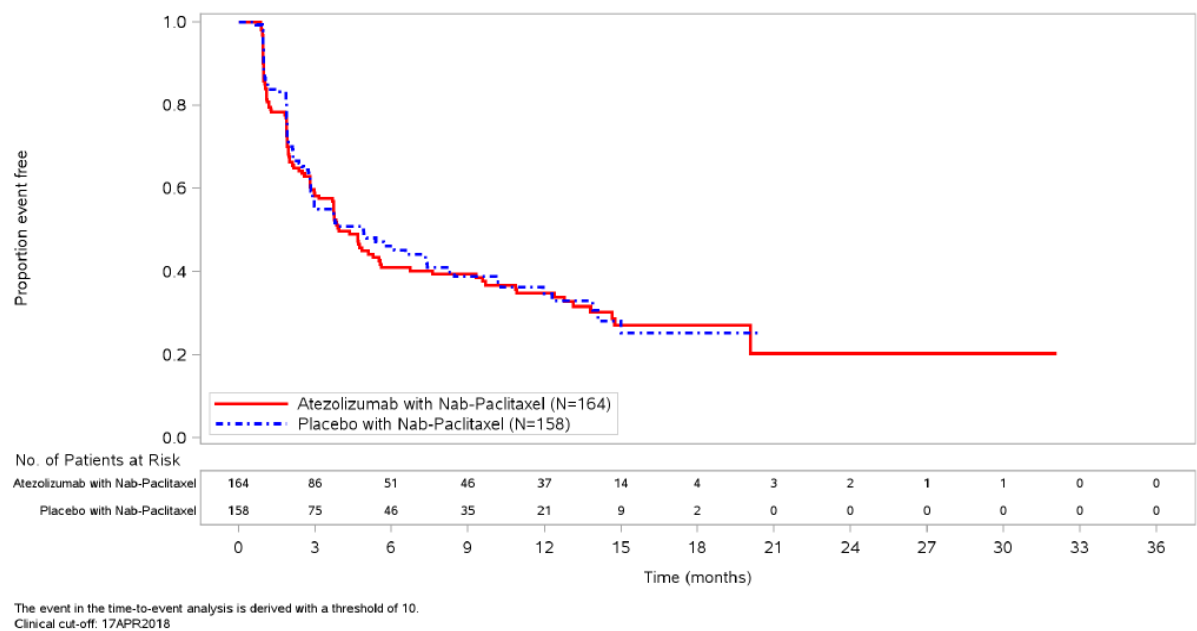


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

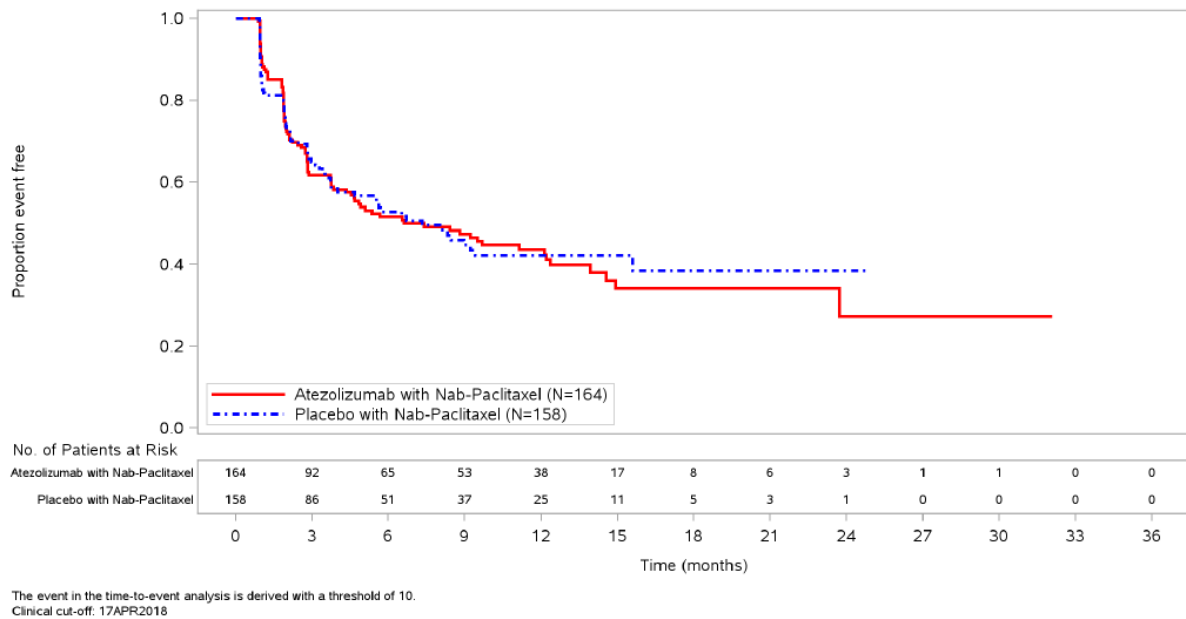


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

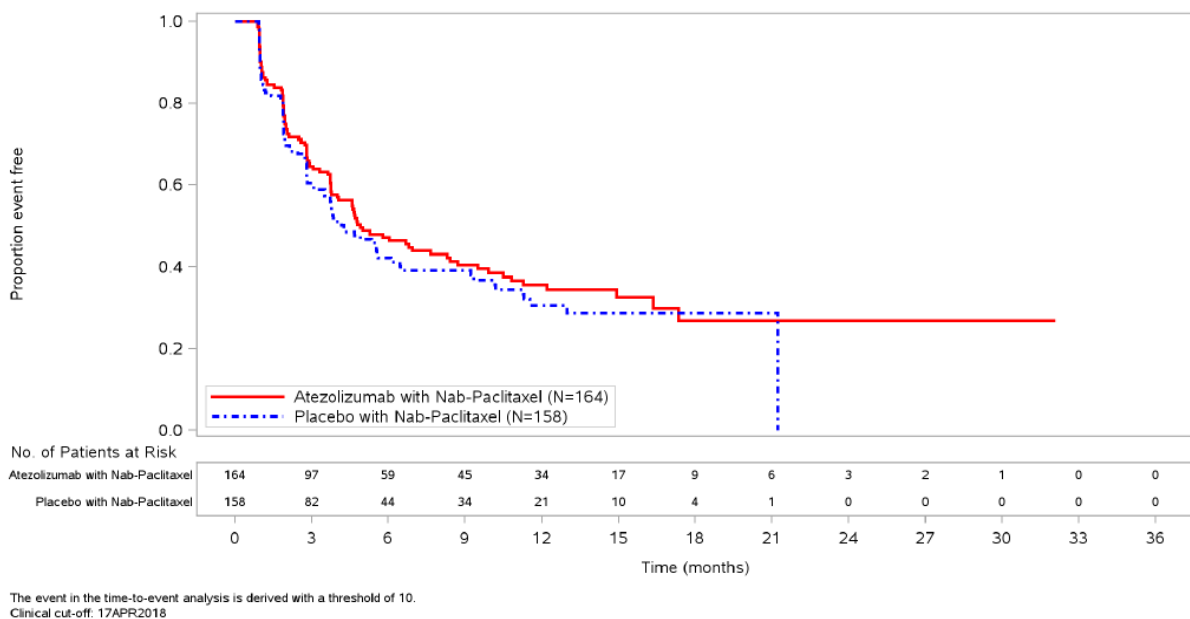


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

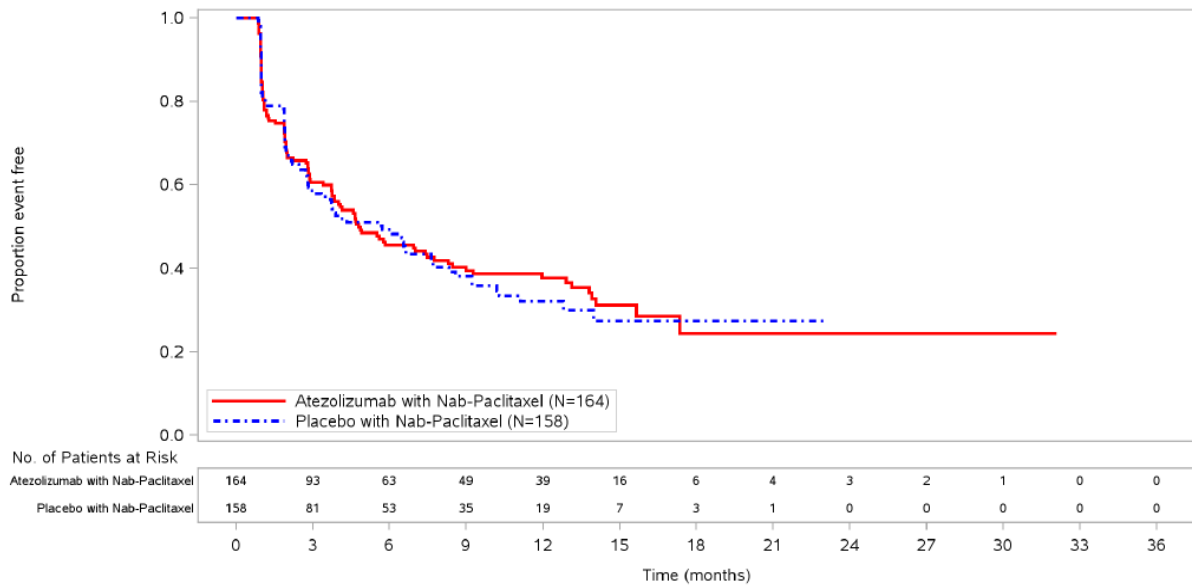


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

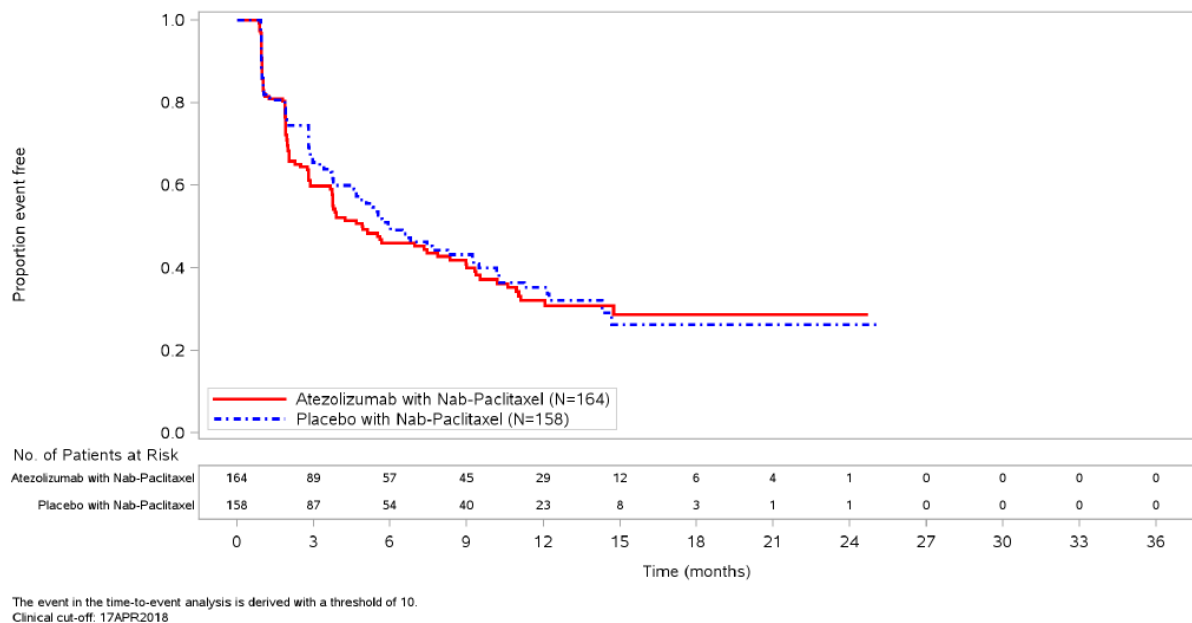


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

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.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer RCT. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.2.4 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23 – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23

Studie	Operationalisierung
IMpassion130	<p>Der EORTC QLQ-BR23 ist ein Brustkrebs-spezifisches Modul des EORTC QLQ-C30 und umfasst 23 Fragen aus den 4 Dimensionen Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive, sowie 3 Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich) und ein Item (Belastung durch Haarausfall). [40] Für die Symptomskalen und das Item Belastung durch Haarausfall beinhalten die Fragebögen eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“. Die Auswertung erfolgte gemäß dem Scoring Manual des Fragebogens. [39]</p> <p>Folgende Skalen werden im vorliegenden Dossier zur Bewertung der Symptomatik unter der Endpunktkategorie „Morbidity“ berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen der systemischen Therapie • Symptome im Brustbereich • Symptome im Armbereich • Belastung durch Haarausfall <p>Im Fall unvollständiger Datensätze bezüglich der Subskalen der Fragebögen wurde in Übereinstimmung mit den Auswertungshandbüchern und Validierungsplänen eine anteilige Bewertung errechnet, vorausgesetzt, mehr als 50 % der Items waren ausgefüllt worden. Wurden weniger als 50 % der Items zu einer Subskala ausgefüllt, wurde die Subskala als fehlend gewertet. Die Frage zu Haarausfall wurde nur beantwortet, wenn der Patient unter Haarausfall litt.</p> <p>Für alle Symptomskalen werden folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (TTD = Time-to-Deterioration) der jeweiligen Symptomskala (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte). <p>In der Time-to-Event-Analyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung des Scores um ≥ 10 Punkte aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen. Eine Bestätigung der Verschlechterung zum Zeitpunkt der darauf folgenden Bewertung war nicht erforderlich. Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung keine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aufgetreten war, wurden mit diesem Datum zensiert.</p> <p>Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils die HR und das zugehörige 95 %-KI berechnet (Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen [ja vs. nein] und vorheriger Taxantherapie [ja vs. nein]). Zur Überprüfung der Differenzen zwischen den Behandlungsarmen wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Kaplan-Meier-Kurven beider Behandlungsgruppen (einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf) werden abgebildet.</p> <p>Daten zur Compliance für den EORTC QLQ-BR23-Fragebogen, definiert als Anteil der eingegangenen Fragebögen in Relation zur erwarteten Anzahl, werden zusätzlich berichtet.</p> <p>Im Zuge der Analyse wurden ausschließlich Patienten mit Ausgangswerten (<i>Baseline</i>) und mindestens einem Folgewert (<i>post-Baseline</i>) berücksichtigt (PRO-evaluable Population). Die Patienten dokumentierten ihre Einschätzung in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens mittels eines tragbaren elektronischen Gerätes (ePRO).</p> <p>Im Dossier werden jeweils die Analysen für die PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population) berichtet.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2018 dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; ePRO: Elektronisch erhobener patientenberichteter Endpunkt; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23 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
IMpassion130	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EORTC QLQ-BR23 ist für Brustkrebspatienten validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet. [39, 40]

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der PD-L1 IC+ Gesamtpopulation die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-BR23 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Zyklus 20 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70 % (Tabelle 4-41). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (≤ 13 bzw. 7 Patienten). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle Symptomsskalen des EORTC QLQ-BR23 als niedrig bewertet.

Tabelle 4-41 zeigt die Rücklaufquoten für die Symptomsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-BR23 zu Baseline (Zyklus 1) und den nachfolgenden Zyklen für den Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel. Für jeden Zyklus ist die Zahl (Prozentsatz) der Patienten mit Werten in Relation zur Zahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten mit Baseline-Werten angegeben.

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

Tabelle 4-41: Rücklaufquoten für die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel	
	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%) ^a	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%) ^a
Zyklus 1 Tag 1	185	166 (89,7)	184	162 (88,0)
Zyklus 2 Tag 1	182	159 (87,4)	176	156 (88,6)
Zyklus 3 Tag 1	169	147 (87,0)	158	130 (82,3)
Zyklus 4 Tag 1	151	137 (90,7)	126	114 (90,5)
Zyklus 5 Tag 1	141	123 (87,2)	110	92 (83,6)
Zyklus 6 Tag 1	128	111 (86,7)	87	82 (94,3)
Zyklus 7 Tag 1	116	97 (83,6)	81	66 (81,5)
Zyklus 8 Tag 1	97	86 (88,7)	61	52 (85,2)
Zyklus 9 Tag 1	89	73 (82,0)	54	45 (83,3)
Zyklus 10 Tag 1	75	68 (90,7)	41	40 (97,6)
Zyklus 11 Tag 1	66	58 (87,9)	37	34 (91,9)
Zyklus 12 Tag 1	61	53 (86,9)	34	30 (88,2)
Zyklus 13 Tag 1	57	45 (78,9)	31	24 (77,4)
Zyklus 14 Tag 1	45	40 (88,9)	25	22 (88,0)
Zyklus 15 Tag 1	36	34 (94,4)	22	18 (81,8)
Zyklus 16 Tag 1	30	28 (93,3)	16	15 (93,8)
Zyklus 17 Tag 1	21	19 (90,5)	10	8 (80,0)
Zyklus 18 Tag 1	18	18 (100,0)	10	9 (90,0)
Zyklus 19 Tag 1	15	14 (93,3)	8	6 (75,0)
Zyklus 20 Tag 1	13	11 (84,6)	7	6 (85,7)
Zyklus 21 Tag 1	13	8 (61,5)	5	4 (80,0)
Zyklus 22 Tag 1	8	7 (87,5)	5	4 (80,0)
Zyklus 23 Tag 1	7	6 (85,7)	5	4 (80,0)
Zyklus 24 Tag 1	7	7 (100,0)	4	3 (75,0)
Zyklus 25 Tag 1	7	7 (100,0)	4	3 (75,0)
Zyklus 26 Tag 1	6	4 (66,7)	4	2 (50,0)
Zyklus 27 Tag 1	6	4 (66,7)	3	1 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	3	2 (66,7)	1	1 (100,0)
Zyklus 29 Tag 1	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 30 Tag 1	2	2 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 31 Tag 1	2	2 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 32 Tag 1	2	2 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 33 Tag 1	1	1 (100,0)	0	0 (0)

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

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel	
	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%) ^a	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%) ^a
Zyklus 34 Tag 1	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 35 Tag 1	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Behandlungsabbruch	161	104 (64,6)	171	102 (59,6)
Follow-up 1	159	25 (15,7)	167	23 (13,8)
Follow-up 2	143	39 (27,3)	150	46 (30,7)
Follow-up 3	130	45 (34,6)	134	48 (35,8)
Follow-up 4	120	41 (34,2)	125	46 (36,8)
Follow-up 5	113	37 (32,7)	117	40 (34,2)
Follow-up 6	106	39 (36,8)	111	40 (36,0)
Follow-up 7	92	29 (31,5)	102	36 (35,3)
Follow-up 8	80	26 (32,5)	91	35 (38,5)
Follow-up 9	68	20 (29,4)	81	27 (33,3)
Follow-up 10	64	18 (28,1)	69	21 (30,4)
Follow-up 11	47	17 (36,2)	59	18 (30,5)
Follow-up 12	42	16 (38,1)	54	14 (25,9)
Follow-up 13	33	5 (15,2)	40	3 (7,5)
Follow-up 14	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Follow-up 15	1	1 (100,0)	0	0 (0)

a: Geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Symptomskalen/-items des EORTC QLQ-BR23 hinweg (mit Ausnahme des Symptoms Belastung durch Haarausfall, da diese Frage nur beantwortet wurde, wenn der Patient Haarausfall hatte).

EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Minimum der Rücklaufquoten für jegliches Symptom zum Erhebungszeitpunkt; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

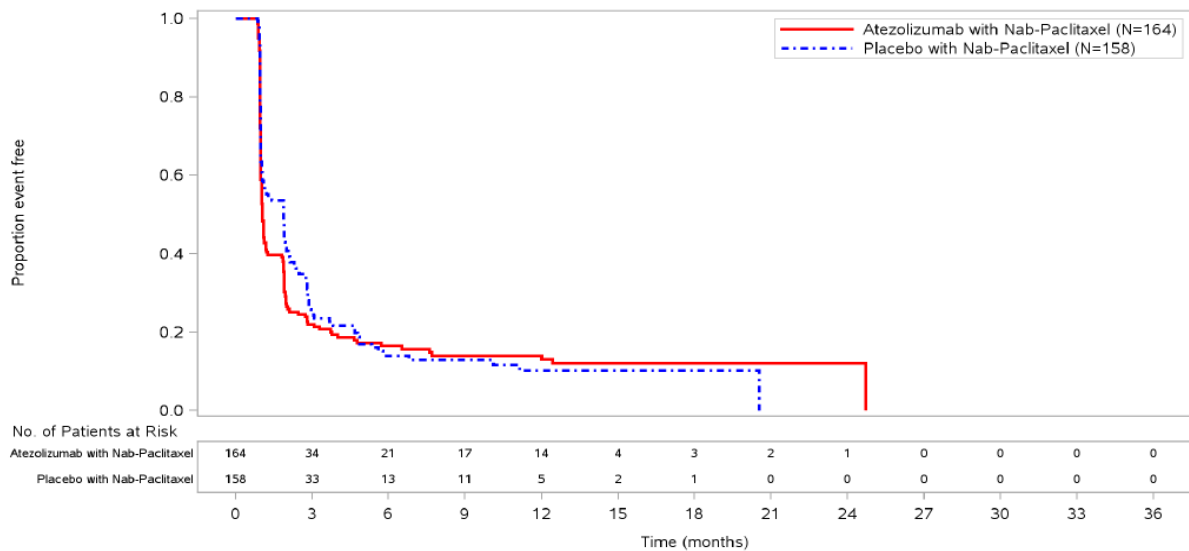
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130 Datenschnitt vom 17.04.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 164	Placebo + nab-Paclitaxel N = 158	Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel
	Responder n (%)	Responder n (%)	HR [95 %-KI]^a, p-Wert^b
PRO-evaluable Population			
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	139 (84,8)	124 (78,5)	1,18 [0,92; 1,51], 0,2054
Symptome im Brustbereich	67 (40,9)	60 (38,0)	0,96 [0,67; 1,37], 0,8132
Symptome im Armbereich	103 (62,8)	93 (58,9)	0,99 [0,75; 1,31], 0,9448
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)			
b: Log-Rank-Test			
EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23 ; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Es zeigte sich für keine der Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte bei diesen Symptomskalen somit nicht zu einer Verschlechterung.

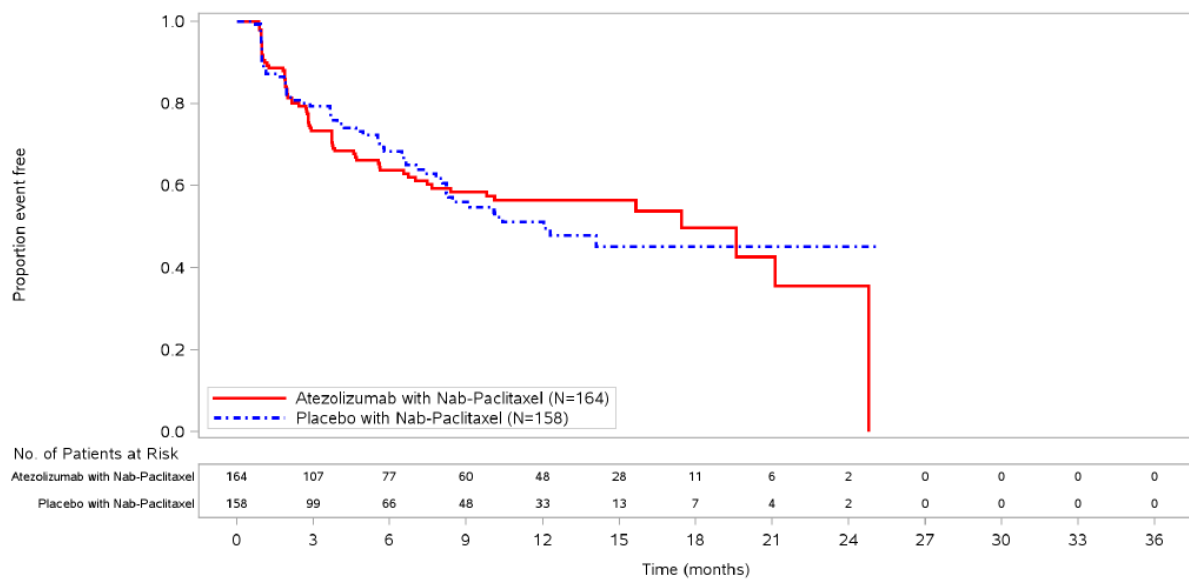
Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der verschiedenen Symptome.

Zum Item Belastung durch Haarausfall werden keine Ergebnisse und keine Kaplan-Meier-Kurve gezeigt, da nur wenige Patienten Haarausfall hatten und damit die Antwortrate zu niedrig war.



The event in the time-to-event analysis is derived with a threshold of 10.
Clinical cut-off: 17APR2018

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)



The event in the time-to-event analysis is derived with a threshold of 10.
Clinical cut-off: 17APR2018

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

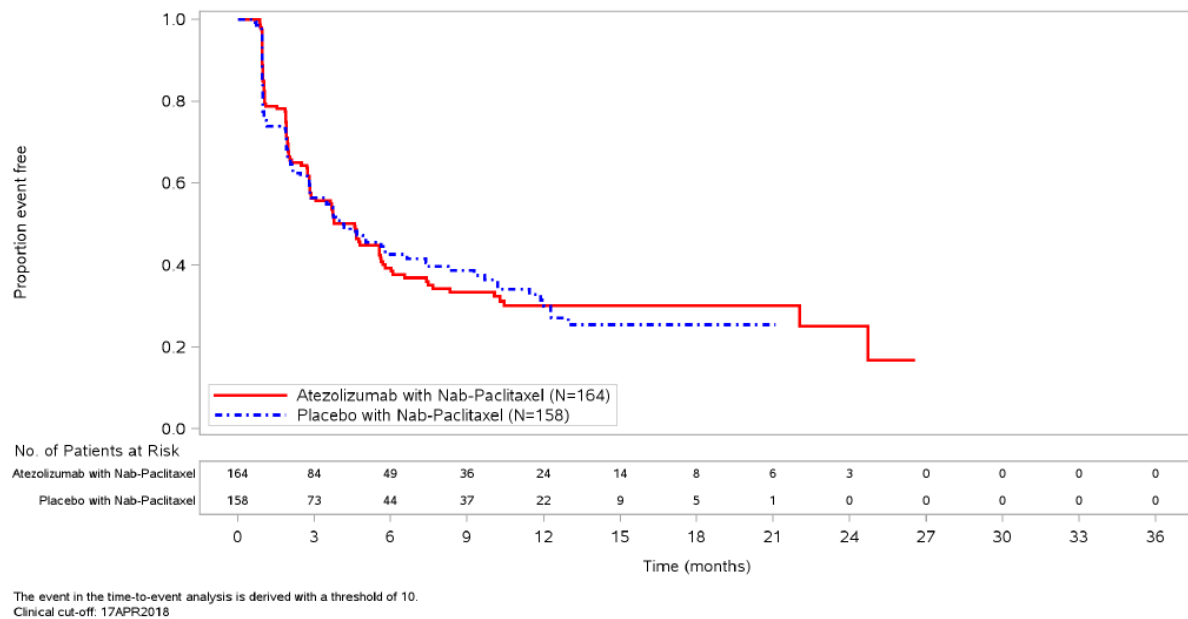


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

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.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer RCT. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

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

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
IMpassion130	<p>Der EQ-5D-Index (berechnet mit 5 Fragen) misst die (präferenzbasierte) gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D misst den subjektiven Gesundheitsstatus einer Person. Die 5 Fragen und die VAS können unabhängig voneinander ausgefüllt werden. Für das vorliegende Dossier wird ausschließlich die VAS herangezogen. Hierbei gibt der Patient seinen aktuellen Gesundheitszustand in einem Bereich zwischen 0 (schlechtmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) an.</p> <p>Die EQ-5D-VAS stellt ein validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Bewertung des Gesundheitszustandes dar und kommt daher häufig in onkologischen Studien zum Einsatz. [41]</p> <p>Folgende Analyse wird im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (TTD = Time-to-Deterioration) des EQ-5D-VAS-Scores (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte). <p>In der Time-to-Event-Analyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung des Scores um ≥ 10 Punkte aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen. Eine Bestätigung der Verschlechterung zum Zeitpunkt der darauf folgenden Bewertung war nicht erforderlich. Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung keine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aufgetreten war, wurden mit diesem Datum zensiert.</p> <p>Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts erfolgte die Berechnung der HR mittels stratifizierter Cox-Regression (Strata: Vorhandensein von Lebermetastasen [ja vs. nein] und vorherige Taxantherapie [ja vs. nein]) und des zugehörigen 95 %-KI. Zur Überprüfung der Differenzen zwischen den Behandlungsarmen wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Kaplan-Meier-Kurven beider Behandlungsgruppen (einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf) werden abgebildet.</p> <p>Daten zur Compliance für den EQ-5D-Fragebogen, definiert als Anteil der eingegangenen Fragebögen in Relation zur erwarteten Anzahl, werden zusätzlich berichtet.</p> <p>Im Zuge der Analyse wurden ausschließlich Patienten mit Ausgangswerten (<i>Baseline</i>) und mindestens einem Folgewert (<i>post-Baseline</i>) berücksichtigt (PRO-evaluable Population).</p> <p>Im Dossier werden jeweils die Analysen für die PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population) berichtet.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2018 dargestellt.</p>
<p>EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); TTD: Zeit bis zur Verschlechterung</p>	

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMpassion130	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EQ-5D stellt ein validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Bewertung des Gesundheitszustandes dar, welches in onkologischen Studien häufig zum Einsatz kommt. [41] Die hier verwendete visuelle Analogskala (VAS) ist die Komponente des EQ-5D, auf der die Befragten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) angeben. [78]

Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Zyklus 20 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70 % (Tabelle 4-45). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (≤ 13 bzw. 7 Patienten). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

Tabelle 4-45 zeigt die Rücklaufquoten für die EQ-5D-VAS zu Baseline (Zyklus 1) und den nachfolgenden Zyklen für den Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel. Für jeden Zyklus ist die Zahl (Prozentsatz) der Patienten mit Werten in Relation zur Zahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten mit Baseline-Werten angegeben.

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

Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für die EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel	
	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquoten (%)	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquoten (%)
Zyklus 1 Tag 1	185	166 (89,7)	184	161 (87,5)
Zyklus 2 Tag 1	182	159 (87,4)	176	155 (88,1)
Zyklus 3 Tag 1	169	145 (85,8)	158	130 (82,3)
Zyklus 4 Tag 1	151	137 (90,7)	126	113 (89,7)
Zyklus 5 Tag 1	141	120 (85,1)	110	92 (83,6)
Zyklus 6 Tag 1	128	110 (85,9)	87	82 (94,3)
Zyklus 7 Tag 1	116	97 (83,6)	81	66 (81,5)
Zyklus 8 Tag 1	97	86 (88,7)	61	52 (85,2)
Zyklus 9 Tag 1	89	73 (82,0)	54	45 (83,3)
Zyklus 10 Tag 1	75	68 (90,7)	41	40 (97,6)
Zyklus 11 Tag 1	66	58 (87,9)	37	34 (91,9)
Zyklus 12 Tag 1	61	53 (86,9)	34	30 (88,2)
Zyklus 13 Tag 1	57	45 (78,9)	31	24 (77,4)
Zyklus 14 Tag 1	45	40 (88,9)	25	22 (88,0)
Zyklus 15 Tag 1	36	34 (94,4)	22	18 (81,8)
Zyklus 16 Tag 1	30	27 (90,0)	16	15 (93,8)
Zyklus 17 Tag 1	21	20 (95,2)	10	8 (80,0)
Zyklus 18 Tag 1	18	18 (100,0)	10	9 (90,0)
Zyklus 19 Tag 1	15	14 (93,3)	8	6 (75,0)
Zyklus 20 Tag 1	13	11 (84,6)	7	6 (85,7)
Zyklus 21 Tag 1	13	8 (61,5)	5	4 (80,0)
Zyklus 22 Tag 1	8	7 (87,5)	5	4 (80,0)
Zyklus 23 Tag 1	7	6 (85,7)	5	4 (80,0)
Zyklus 24 Tag 1	7	7 (100,0)	4	3 (75,0)
Zyklus 25 Tag 1	7	7 (100,0)	4	3 (75,0)
Zyklus 26 Tag 1	6	4 (66,7)	4	2 (50,0)
Zyklus 27 Tag 1	6	4 (66,7)	3	1 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	3	2 (66,7)	1	1 (100,0)
Zyklus 29 Tag 1	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 30 Tag 1	2	2 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 31 Tag 1	2	2 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 32 Tag 1	2	2 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 33 Tag 1	1	1 (100,0)	0	0 (0)

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

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel	
	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquoten (%)	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquoten (%)
Zyklus 34 Tag 1	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 35 Tag 1	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Behandlungsabbruch	161	104 (64,6)	171	102 (59,6)
Follow-up 1	159	25 (15,7)	167	23 (13,8)
Follow-up 2	143	39 (27,3)	150	46 (30,7)
Follow-up 3	130	45 (34,6)	134	48 (35,8)
Follow-up 4	120	41 (34,2)	125	47 (37,6)
Follow-up 5	113	37 (32,7)	117	40 (34,2)
Follow-up 6	106	39 (36,8)	111	40 (36,0)
Follow-up 7	92	29 (31,5)	102	36 (35,3)
Follow-up 8	80	26 (32,5)	91	35 (38,5)
Follow-up 9	68	20 (29,4)	81	27 (33,3)
Follow-up 10	64	18 (28,1)	69	21 (30,4)
Follow-up 11	47	17 (36,2)	59	18 (30,5)
Follow-up 12	42	16 (38,1)	54	14 (25,9)
Follow-up 13	33	5 (15,2)	40	3 (7,5)
Follow-up 14	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Follow-up 15	1	1 (100,0)	0	0 (0)

EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Minimum der Rücklaufquoten für jegliches Symptom zum Erhebungszeitpunkt; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130 Datenschnitt vom 17.04.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 161	Placebo + nab-Paclitaxel N = 151	Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b
	Responder n (%)	Responder n (%)	
PRO-evaluable Population			
EQ-5D-VAS	122 (75,8)	102 (67,5)	1,07 [0,82; 1,40], 0,5896
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)			
b: Log-Rank-Test			
EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Es zeigte sich bei der EQ-5D-VAS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte somit nicht zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands.

In Abbildung 27 ist die Kaplan-Meier-Kurve grafisch dargestellt.

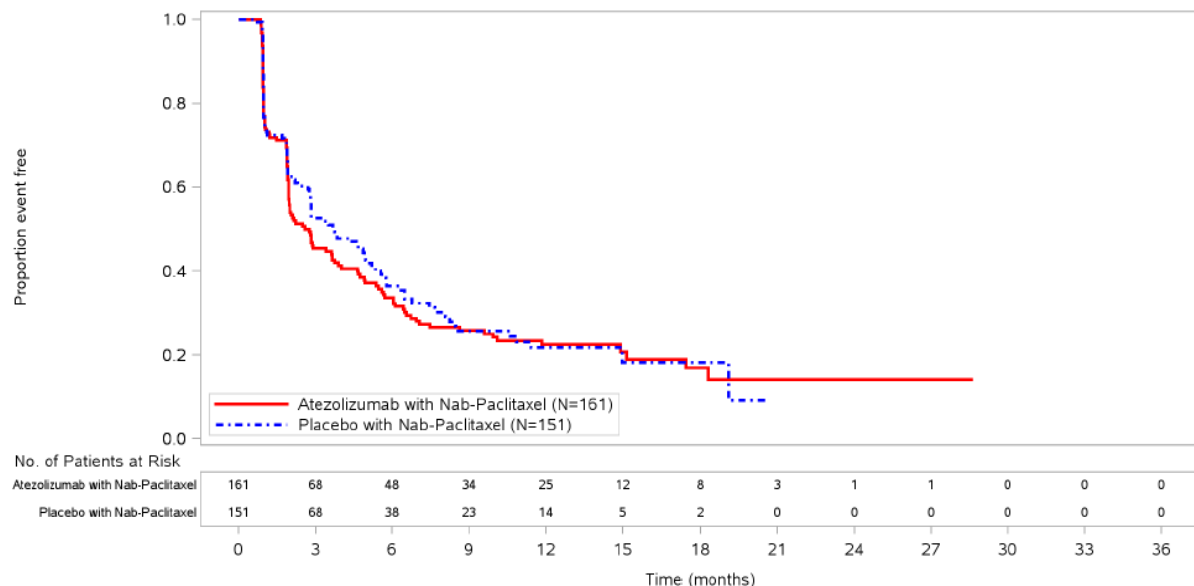


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

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.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer RCT. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
IMpassion130	<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. [37, 39] Aktuelle Referenzwerte, erhoben in einer repräsentativen Stichprobe in Deutschland, liegen vor. [77]</p> <p>Es handelt sich um einen Selbstbeurteilungsfragebogen bestehend aus 30 Fragen. Neben der Symptomatik und finanziellen Schwierigkeiten der Patienten werden die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL = Gesundheitsbezogene Lebensqualität), der allgemeine Gesundheitszustand (GHS = Global Health Status) und 5 funktionale Dimensionen (körperliche, Rollen-, emotionale, kognitive und soziale Funktion) erfasst. Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 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 GHS/HRQoL einer guten Funktion bzw. hohen Lebensqualität.</p> <p>Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden der Endpunktkategorie „Morbidität“ zugeordnet, der GHS/HRQoL und die Funktionsskalen der Endpunktkategorie „Lebensqualität“. Entsprechend werden hierunter folgende Skalen berichtet (Nummer der jeweiligen Frage[n]):</p> <ul style="list-style-type: none"> - GHS/HRQoL bestehend aus 2 Fragen (Nr. 29 und 30) - Körperliche Funktion bestehend aus 5 Fragen (Nr. 1-5) - Rollenfunktion bestehend aus 2 Fragen (Nr. 6 und 7) - Emotionale Funktion bestehend aus 4 Fragen (Nr. 21-24) - Kognitive Funktion bestehend aus 2 Fragen (Nr. 20 und 25) - Soziale Funktion bestehend aus 2 Fragen (Nr. 26 und 27) <p>Im Fall unvollständiger Datensätze bezüglich der Subskalen der Fragebögen wurde in Übereinstimmung mit den Auswertungshandbüchern und Validierungsplänen eine anteilige Bewertung errechnet, vorausgesetzt, mehr als 50 % der Items waren ausgefüllt worden. Wurden weniger als 50 % der Items zu einer Subskala ausgefüllt, wurde die Subskala als fehlend gewertet.</p> <p>Für alle 6 Dimensionen des EORTC QLQ-C30 werden folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der jeweiligen Funktionsskala (TTD = Time-to-Deterioration) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte). <p>In der Time-to-Event-Analyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung des Scores um ≥ 10 Punkte aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen. Eine Bestätigung der Verschlechterung zum Zeitpunkt der darauf folgenden Bewertung war</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>nicht erforderlich. Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung keine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aufgetreten war, wurden mit diesem Datum zensiert.</p> <p>Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils die HR und das zugehörige 95 %-KI berechnet (Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen [ja vs. nein] und vorheriger Taxantherapie [ja vs. nein]). Die Überprüfung der Differenzen zwischen den Behandlungsarmen erfolgte mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. Kaplan-Meier-Kurven beider Behandlungsgruppen (einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf) werden abgebildet.</p> <p>Daten zur Compliance für den EORTC QLQ-C30-Fragebogen, definiert als Anteil der eingegangenen Fragebögen in Relation zur erwarteten Anzahl, werden zusätzlich berichtet.</p> <p>Im Zuge der Analyse wurden ausschließlich Patienten mit Ausgangswerten (<i>Baseline</i>) und mindestens einem Folgewert (<i>post-Baseline</i>) berücksichtigt (PRO-evaluable Population). Die Patienten dokumentierten ihre Einschätzung in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens mittels eines tragbaren elektronischen Gerätes (ePRO).</p> <p>Im Dossier werden jeweils die Analysen für die PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population) berichtet.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2018 dargestellt.</p>
<p>EORTC QLQ-C30 : European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; ePRO: Elektronisch erhobener patientenberichteter Endpunkt; GHS: Allgemeiner Gesundheitszustand; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung</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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMpassion130	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EORTC QLQ-C30 ist für Krebspatienten validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet. [37, 39]

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der PD-L1 IC+ Gesamtpopulation die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-C30 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Zyklus 20 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70 % (Tabelle 4-49). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (≤ 13 bzw. 7 Patienten). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

Tabelle 4-49 zeigt die Rücklaufquoten für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zu Baseline (Zyklus 1) und den nachfolgenden Zyklen für den Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel. Für jeden Zyklus ist die Zahl (Prozentsatz) der Patienten mit Werten in Relation zur Zahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten mit Baseline-Werten angegeben.

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

Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel	
	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%) ^a	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote in % ^a
Zyklus 1 Tag 1	185	170 (91,9)	184	168 (91,3)
Zyklus 2 Tag 1	182	162 (89,0)	176	158 (89,8)
Zyklus 3 Tag 1	169	148 (87,6)	158	132 (83,5)
Zyklus 4 Tag 1	151	138 (91,4)	126	115 (91,3)
Zyklus 5 Tag 1	141	124 (87,9)	110	92 (83,6)
Zyklus 6 Tag 1	128	112 (87,5)	87	82 (94,3)
Zyklus 7 Tag 1	116	98 (84,5)	81	66 (81,5)
Zyklus 8 Tag 1	97	86 (88,7)	61	52 (85,2)
Zyklus 9 Tag 1	89	73 (82,0)	54	45 (83,3)
Zyklus 10 Tag 1	75	68 (90,7)	41	40 (97,6)
Zyklus 11 Tag 1	66	58 (87,9)	37	34 (91,9)
Zyklus 12 Tag 1	61	53 (86,9)	34	30 (88,2)
Zyklus 13 Tag 1	57	45 (78,9)	31	24 (77,4)
Zyklus 14 Tag 1	45	40 (88,9)	25	22 (88,0)
Zyklus 15 Tag 1	36	34 (94,4)	22	18 (81,8)
Zyklus 16 Tag 1	30	27 (90,0)	16	15 (93,8)
Zyklus 17 Tag 1	21	20 (95,2)	10	8 (80,0)
Zyklus 18 Tag 1	18	18 (100,0)	10	9 (90,0)
Zyklus 19 Tag 1	15	14 (93,3)	8	6 (75,0)
Zyklus 20 Tag 1	13	11 (84,6)	7	6 (85,7)
Zyklus 21 Tag 1	13	8 (61,5)	5	4 (80,0)
Zyklus 22 Tag 1	8	7 (87,5)	5	4 (80,0)
Zyklus 23 Tag 1	7	6 (85,7)	5	4 (80,0)
Zyklus 24 Tag 1	7	7 (100,0)	4	3 (75,0)
Zyklus 25 Tag 1	7	7 (100,0)	4	3 (75,0)
Zyklus 26 Tag 1	6	4 (66,7)	4	2 (50,0)
Zyklus 27 Tag 1	6	4 (66,7)	3	1 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	3	2 (66,7)	1	1 (100,0)
Zyklus 29 Tag 1	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 30 Tag 1	2	2 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 31 Tag 1	2	2 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 32 Tag 1	2	2 (100,0)	0	0 (0)

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

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel	
Visite	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%)^a	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote in %^a
Zyklus 33 Tag 1	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 34 Tag 1	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 35 Tag 1	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Behandlungsabbruch	161	104 (64,6)	171	103 (60,2)
Follow-up 1	159	25 (15,7)	167	23 (13,8)
Follow-up 2	143	39 (27,3)	150	46 (30,7)
Follow-up 3	130	45 (34,6)	134	49 (36,6)
Follow-up 4	120	41 (34,2)	125	47 (37,6)
Follow-up 5	113	37 (32,7)	117	40 (34,2)
Follow-up 6	106	39 (36,8)	111	40 (36,0)
Follow-up 7	92	29 (31,5)	102	36 (35,3)
Follow-up 8	80	26 (32,5)	91	35 (38,5)
Follow-up 9	68	20 (29,4)	81	27 (33,3)
Follow-up 10	64	18 (28,1)	69	21 (30,4)
Follow-up 11	47	17 (36,2)	59	18 (30,5)
Follow-up 12	42	16 (38,1)	54	14 (25,9)
Follow-up 13	33	5 (15,2)	40	3 (7,5)
Follow-up 14	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Follow-up 15	1	1 (100,0)	0	0 (0)

a: Geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 hinweg.

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Minimum der Rücklaufquoten für jegliches Symptom zum Erhebungszeitpunkt; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3)

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

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130 Datenschnitt vom 17.04.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 164	Placebo + nab-Paclitaxel N = 158	Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel
	Responder n (%)	Responder n (%)	
PRO-evaluable Population			
Globaler Gesundheitsstatus	121 (73,8)	104 (65,8)	1,00 [0,77; 1,31], 0,9822
Rollenfunktion	122 (74,4)	119 (75,3)	0,91 [0,71; 1,18], 0,4929
Körperliche Funktion	120 (73,2)	116 (73,4)	0,97 [0,75; 1,25], 0,7976
Emotionale Funktion	90 (54,9)	86 (54,4)	0,91 [0,67; 1,22], 0,5116
Kognitive Funktion	117 (71,3)	108 (68,4)	0,96 [0,74; 1,26], 0,7917
Soziale Funktion	120 (73,2)	110 (69,6)	0,96 [0,74; 1,25], 0,7926
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)			
b: Log-Rank-Test			
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Es zeigte sich weder für den globalen Gesundheitsstatus noch für die einzelnen Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte somit weder beim globalen Gesundheitsstatus noch bei den Funktionsskalen zu einer Verschlechterung.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der verschiedenen Funktionsskalen.

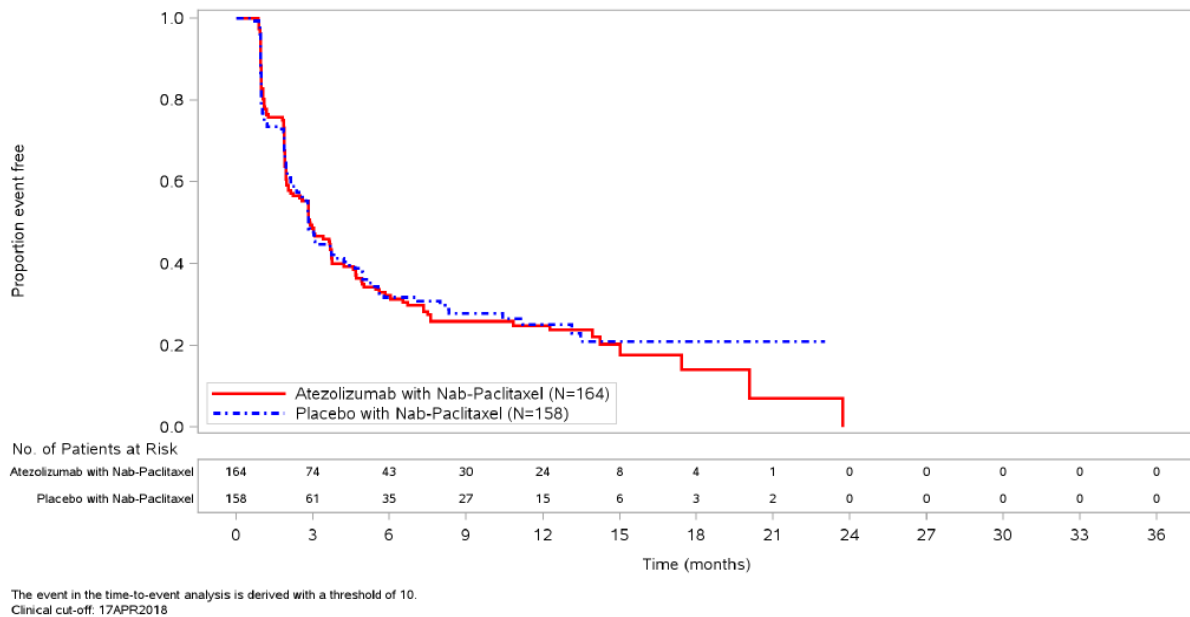


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

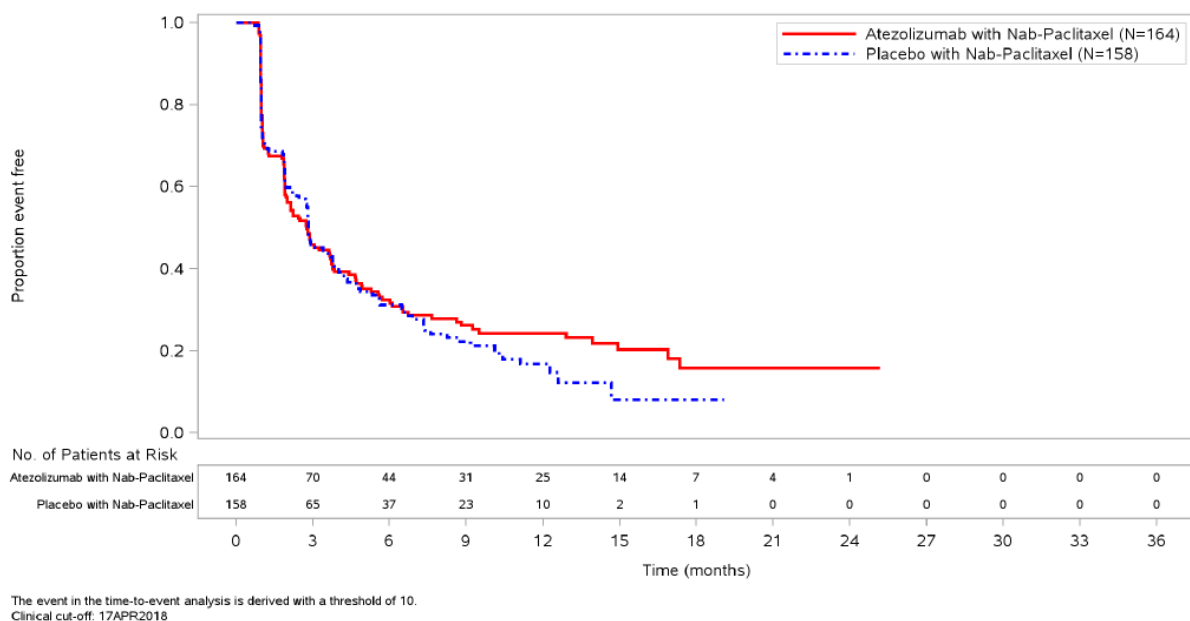


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

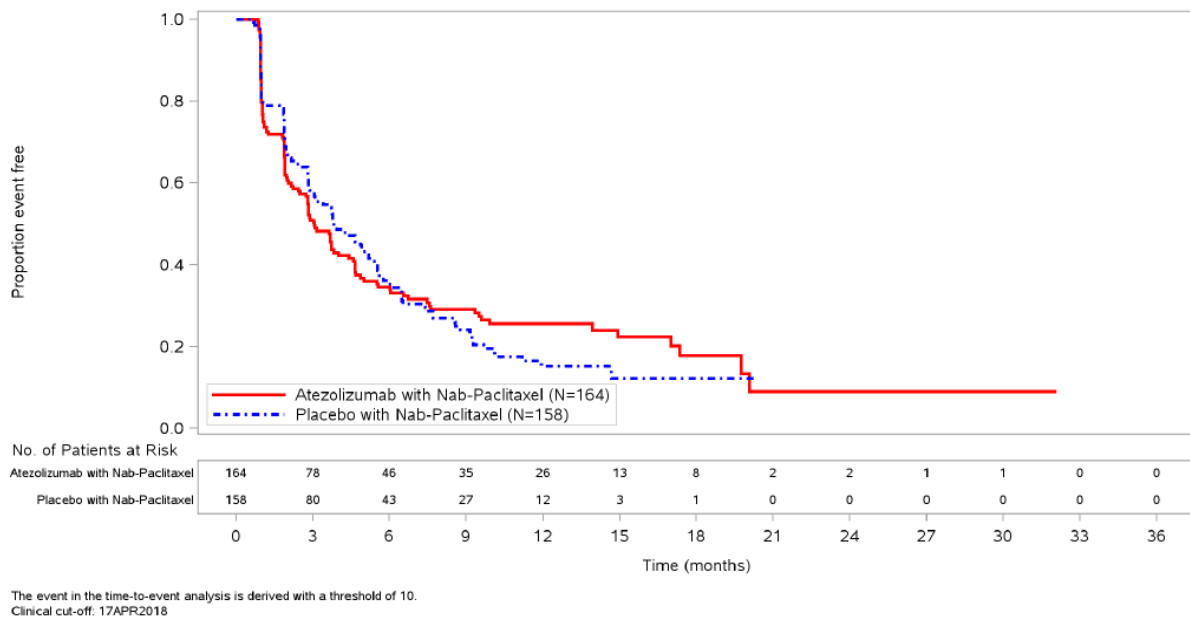


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionskala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

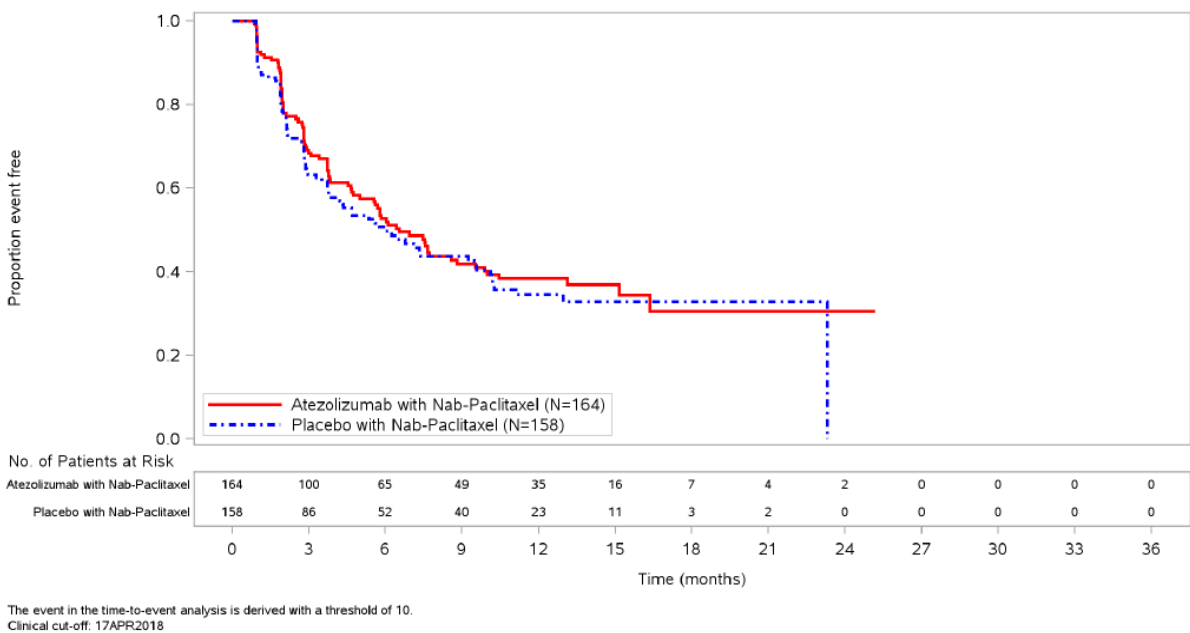
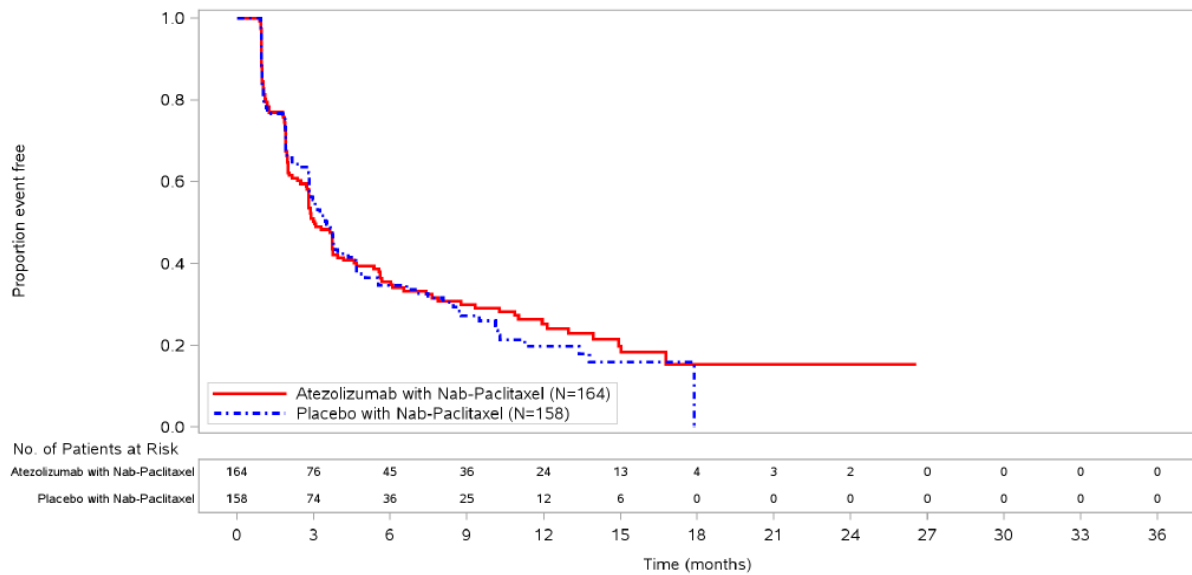
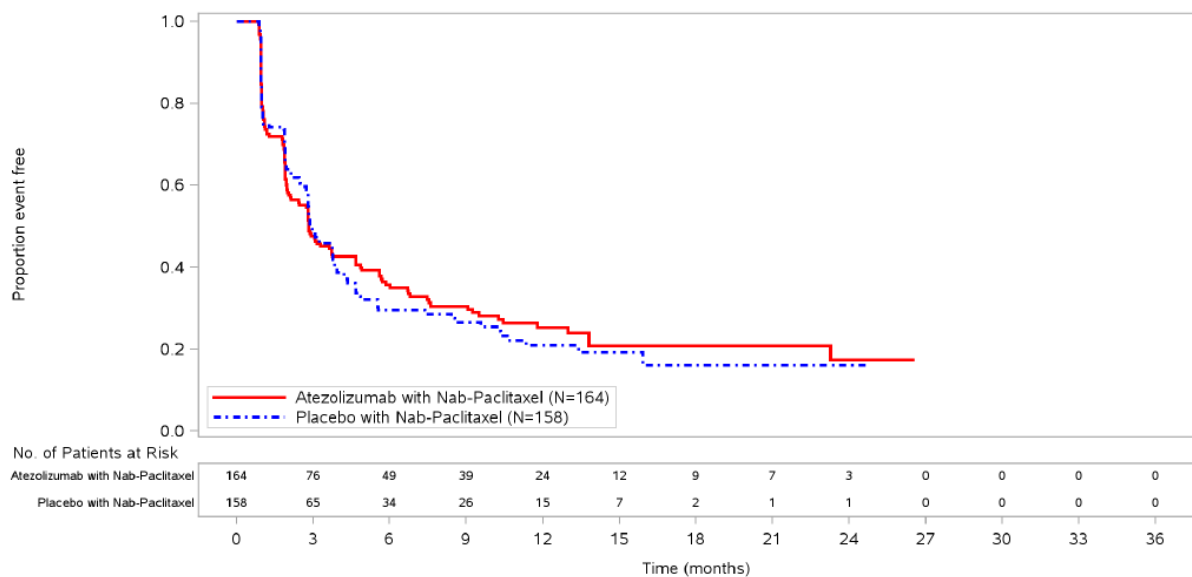


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)



The event in the time-to-event analysis is derived with a threshold of 10.
Clinical cut-off: 17APR2018

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)



The event in the time-to-event analysis is derived with a threshold of 10.
Clinical cut-off: 17APR2018

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

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.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer RCT. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23 – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23

Studie	Operationalisierung
IMpassion130	<p>Der EORTC QLQ-BR23 ist ein Brustkrebs-spezifisches Modul des EORTC QLQ-C30 und umfasst 23 Fragen aus den 4 Dimensionen Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive sowie 3 Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich) und ein Item (Belastung durch Haarausfall). [40] Für die Funktionsskalen beinhalten die Fragebögen eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“. Die Auswertung erfolgte gemäß dem Scoring Manual des Fragebogens. [39]</p> <p>Die Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 werden der Endpunktkategorie „Morbidität“ zugeordnet, die funktionellen Aspekte der Kategorie „Lebensqualität“. Dementsprechend werden hier folgende Skalen berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperbild • Zukunftsperspektive • Sexuelle Aktivität • Freude an Sex <p>Im Fall unvollständiger Datensätze bezüglich der Subskalen der Fragebögen wurde in Übereinstimmung mit den Auswertungshandbüchern und Validierungsplänen eine anteilige Bewertung errechnet, vorausgesetzt, mehr als 50 % der Items waren ausgefüllt worden. Wurden weniger als 50 % der Items zu einer Subskala ausgefüllt, wurde die Subskala als fehlend gewertet. Die Frage zu Freude an Sex wurde nur beantwortet, wenn der Patient sexuell aktiv war.</p> <p>Für alle Skalen werden folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (TTD = Time-to-Deterioration) der jeweiligen Skala (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte). <p>In der Time-to-Event-Analyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung des Scores um ≥ 10 Punkte aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen. Eine Bestätigung der Verschlechterung zum Zeitpunkt der darauf folgenden Bewertung war nicht erforderlich. Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung keine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aufgetreten war, wurden mit diesem Datum zensiert.</p> <p>Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils die HR und das zugehörige 95 %-KI berechnet (Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen [ja vs. nein] und vorheriger Taxantherapie [ja vs. nein]). Zur Überprüfung der Differenzen zwischen den Behandlungsarmen wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Kaplan-Meier-Kurven beider Behandlungsgruppen (einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf) werden abgebildet.</p> <p>Im Zuge der Analyse wurden ausschließlich Patienten mit Ausgangswerten (<i>Baseline</i>) und mindestens einem Folgewert (<i>post-Baseline</i>) berücksichtigt (PRO-evaluable Population). Die Patienten dokumentierten ihre Einschätzung in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens mittels eines tragbaren elektronischen Gerätes (ePRO).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Daten zur Compliance für den EORTC QLQ-BR23-Fragebogen, definiert als Anteil der eingegangenen Fragebögen in Relation zur erwarteten Anzahl, werden zusätzlich berichtet.</p> <p>Im Dossier werden jeweils die Analysen für die PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population) berichtet.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2018 dargestellt.</p>
<p>EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; ePRO: Elektronisch erhobener patientenberichteter Endpunkt; KI: Konfidenzintervall; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung</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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23 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
IMpassion130	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EORTC QLQ-BR23 ist für Brustkrebspatienten validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet. [39, 40]

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der PD-L1 IC+ Gesamtpopulation die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-BR23 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Zyklus 20 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70 % (Tabelle 4-53). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (≤ 13 bzw. 7 Patienten). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle Skalen des EORTC QLQ-BR23 als niedrig bewertet.

Tabelle 4-53 zeigt die Rücklaufquoten für die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-BR23 zu Baseline (Zyklus 1) und den nachfolgenden Zyklen für den Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel. Für jeden Zyklus ist die Zahl (Prozentsatz) der Patienten mit Werten in Relation zur Zahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten mit Baseline-Werten angegeben.

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

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel	
	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%) ^a	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%) ^a
Zyklus 1 Tag 1	185	163 (88,1)	184	158 (85,9)
Zyklus 2 Tag 1	182	156 (85,7)	176	151 (85,8)
Zyklus 3 Tag 1	169	144 (85,2)	158	125 (79,1)
Zyklus 4 Tag 1	151	134 (88,7)	126	109 (86,5)
Zyklus 5 Tag 1	141	117 (83,0)	110	87 (79,1)
Zyklus 6 Tag 1	128	110 (85,9)	87	77 (88,5)
Zyklus 7 Tag 1	116	96 (82,8)	81	63 (77,8)
Zyklus 8 Tag 1	97	85 (87,6)	61	49 (80,3)
Zyklus 9 Tag 1	89	72 (80,9)	54	41 (75,9)
Zyklus 10 Tag 1	75	67 (89,3)	41	37 (90,2)
Zyklus 11 Tag 1	66	57 (86,4)	37	31 (83,8)
Zyklus 12 Tag 1	61	51 (83,6)	34	27 (79,4)
Zyklus 13 Tag 1	57	43 (75,4)	31	22 (71,0)
Zyklus 14 Tag 1	45	38 (84,4)	25	20 (80,0)
Zyklus 15 Tag 1	36	32 (88,9)	22	16 (72,7)
Zyklus 16 Tag 1	30	27 (90,0)	16	14 (87,5)
Zyklus 17 Tag 1	21	18 (85,7)	10	7 (70,0)
Zyklus 18 Tag 1	18	17 (94,4)	10	8 (80,0)
Zyklus 19 Tag 1	15	13 (86,7)	8	6 (75,0)
Zyklus 20 Tag 1	13	10 (76,9)	7	6 (85,7)
Zyklus 21 Tag 1	13	7 (53,8)	5	4 (80,0)
Zyklus 22 Tag 1	8	7 (87,5)	5	4 (80,0)
Zyklus 23 Tag 1	7	6 (85,7)	5	4 (80,0)
Zyklus 24 Tag 1	7	7 (100,0)	4	3 (75,0)
Zyklus 25 Tag 1	7	7 (100,0)	4	3 (75,0)
Zyklus 26 Tag 1	6	4 (66,7)	4	2 (50,0)
Zyklus 27 Tag 1	6	4 (66,7)	3	1 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	3	2 (66,7)	1	1 (100,0)
Zyklus 29 Tag 1	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 30 Tag 1	2	2 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 31 Tag 1	2	2 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 32 Tag 1	2	2 (100,0)	0	0 (0)

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

IMpassion130 Visite	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel	
	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%) ^a	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%) ^a
Zyklus 33 Tag 1	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 34 Tag 1	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Zyklus 35 Tag 1	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Behandlungsabbruch	161	101 (62,7)	171	95 (55,6)
Follow-up 1	159	25 (15,7)	167	22 (13,2)
Follow-up 2	143	37 (25,9)	150	45 (30,0)
Follow-up 3	130	44 (33,8)	134	47 (35,1)
Follow-up 4	120	40 (33,3)	125	45 (36,0)
Follow-up 5	113	36 (31,9)	117	39 (33,3)
Follow-up 6	106	38 (35,8)	111	39 (35,1)
Follow-up 7	92	29 (31,5)	102	35 (34,3)
Follow-up 8	80	26 (32,5)	91	33 (36,3)
Follow-up 9	68	20 (29,4)	81	27 (33,3)
Follow-up 10	64	18 (28,1)	69	21 (30,4)
Follow-up 11	47	17 (36,2)	59	18 (30,5)
Follow-up 12	42	16 (38,1)	54	14 (25,9)
Follow-up 13	33	5 (15,2)	40	3 (7,5)
Follow-up 14	1	1 (100,0)	0	0 (0)
Follow-up 15	1	1 (100,0)	0	0 (0)

a: Geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 hinweg (mit Ausnahme der Skala Freude an Sex, da diese Frage nur beantwortet wurde, wenn der Patient sexuell aktiv war).

EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Minimum der Rücklaufquoten für jegliches Symptom zum Erhebungszeitpunkt; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen/Items des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130 Datenschnitt vom 17.04.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 164	Placebo + nab-Paclitaxel N = 158	Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel
	Responder n (%)	Responder n (%)	
PRO-evaluable Population			
Körperbild	38 (23,2)	29 (18,4)	1,19 [0,73; 1,93], 0,4790
Zukunftsperspektive	93 (56,7)	78 (49,4)	1,04 [0,77; 1,40], 0,7772
Sexuelle Aktivität	56 (34,1)	54 (34,2)	0,88 [0,60; 1,28], 0,4954
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)			
b: Log-Rank-Test			
EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23 ; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Es zeigte sich für keine der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte bei den Funktionsskalen somit nicht zu einer Verschlechterung.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der verschiedenen Funktionsskalen.

Zu der Skala Freude an Sex werden aufgrund zu geringer Patientenzahlen und zu geringer Antwortrate keine Ergebnisse und keine Kaplan-Meier-Kurven gezeigt.

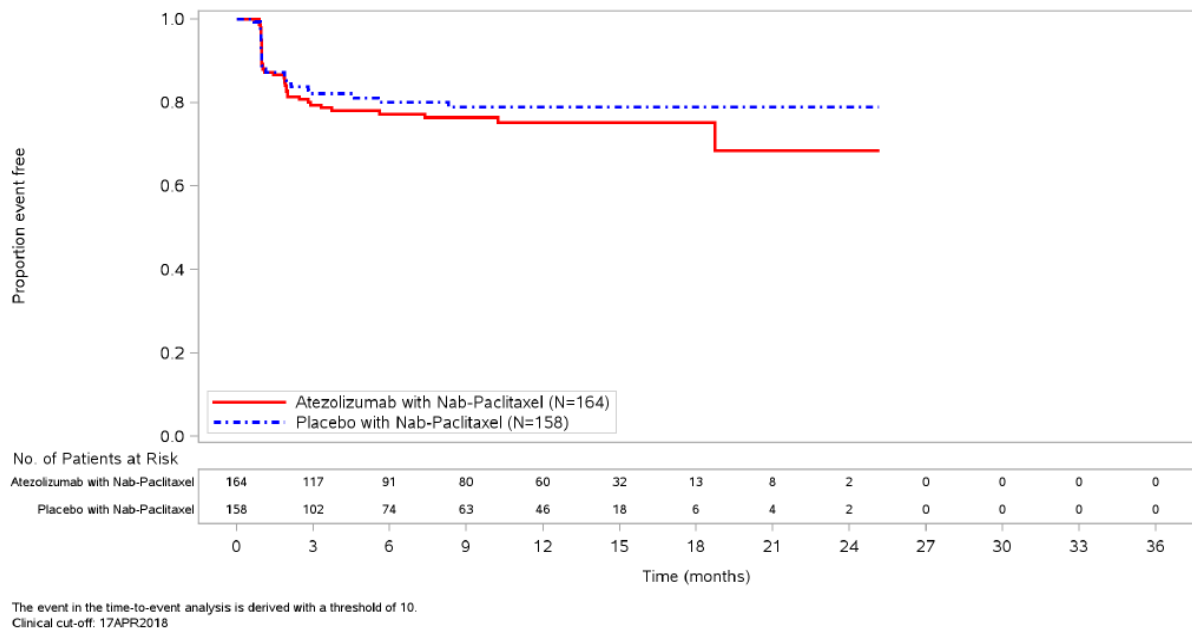


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

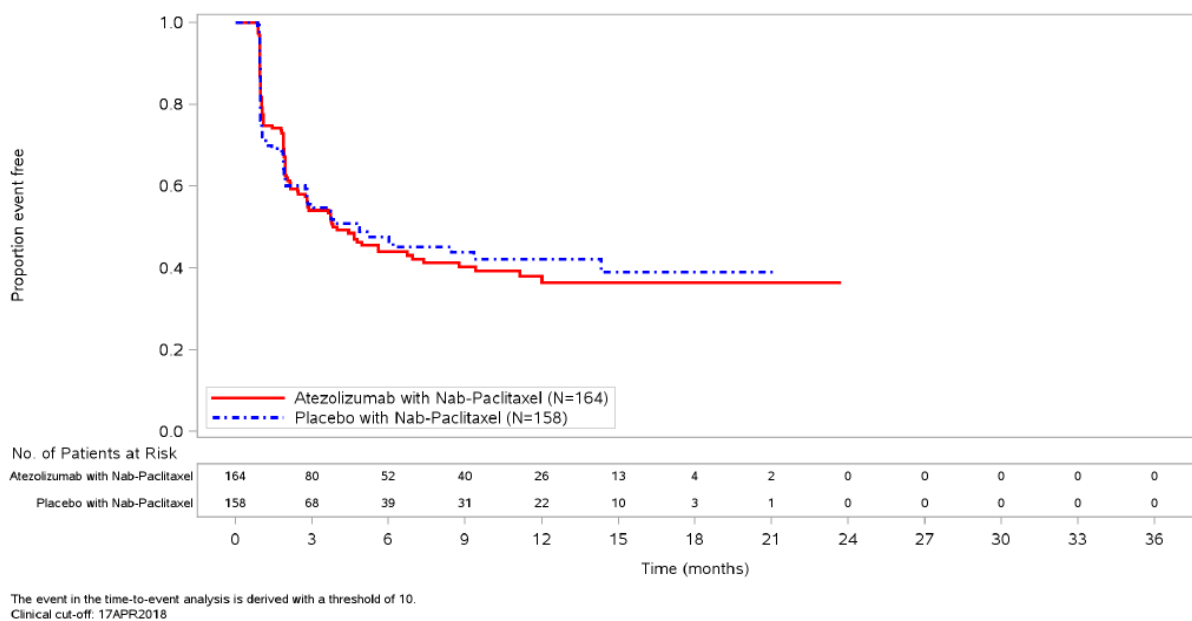


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

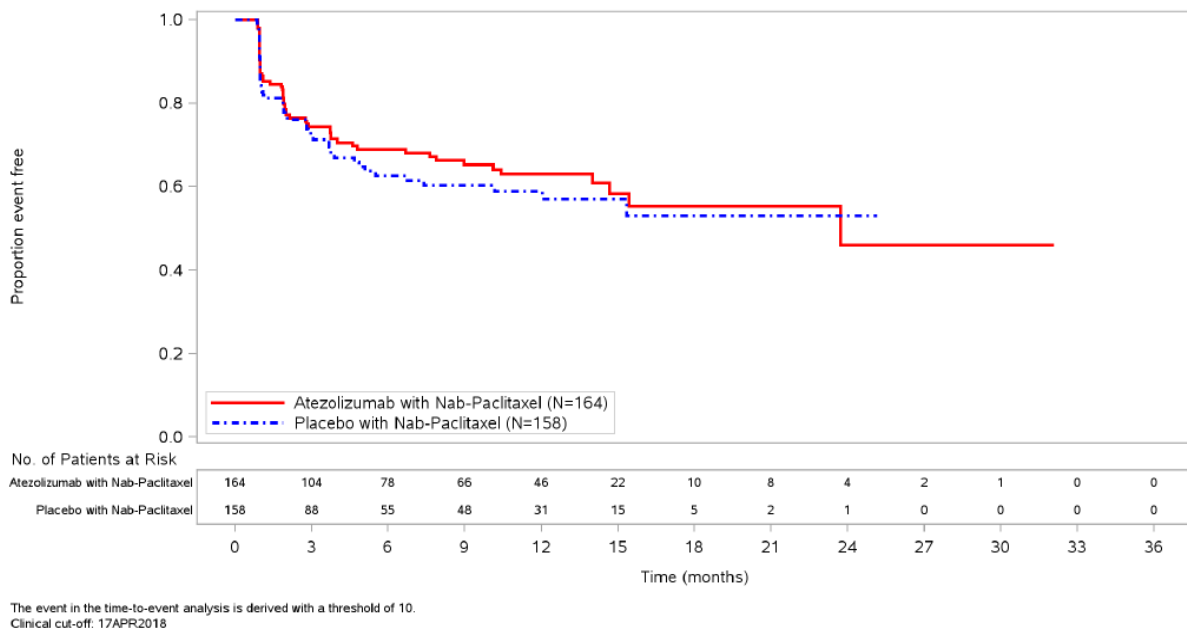


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

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.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer RCT. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
IMpassion130	<p><u>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (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. Sämtliche UE, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur Initiierung einer neuen onkologischen Therapie auftraten, wurden im eCRF dokumentiert und gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 21.0) sowie dem Roche INN (International Non-proprietary Name) Drug Terms and Procedures Dictionary for Medications and Treatments klassifiziert und durch den Prüfarzt bzgl. den Kriterien für SUE, Schweregrad nach NCI-CTCAE (Version 4.0) eingestuft.</p> <p>In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende AESI und SUE wurden auch nach der UE-Reporting-Periode erhoben und berichtet.</p> <p>Es werden „Treatment emergent“ UE berichtet (Auftreten bei oder nach erster Applikation von Studienmedikation bis zum Data Cut off Date).</p> <p>Die Progression des Primärtumors sowie das Auftreten neuer Läsionen wurden als Wirksamkeitsparameter berücksichtigt und nicht als UE berichtet.</p> <p><u>Patienten mit UE Grad 3-4, Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5</u></p> <p>Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte gemäß der CTCAE des NCI und wurde detailliert im eCRF berichtet. Im Folgenden wird auf die Bezeichnung CTCAE im Text verzichtet.</p> <p><u>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)</u></p> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödlich, • lebensbedrohlich, • einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd, • zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend, • eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend, • medizinisch signifikant oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. <p><u>Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE</u></p> <p>Mit dem Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE wurden alle Abbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten.</p> <p><u>Ergänzende Darstellung: Patienten mit spezifischen unerwünschten Ereignissen</u></p> <p><u>Patienten mit UE nach Preferred Terms (PT)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Häufigste UE Grad 3-4, die bei $\geq 2\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> - Häufigste SUE, die bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten - UE, die in mindestens einem Behandlungsarm zum Behandlungsabbruch führten <p><i><u>Patienten mit UE von speziellem Interesse (AESI)</u></i></p> <p>UE von speziellem Interesse (AESI = Adverse Events of Special Interest) wurden im Studienprotokoll [70] basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation sowie auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen, definiert, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pU zu gewährleisten.</p> <p>Dies gilt auch, wenn die UE gemäß üblicher regulatorischer Kriterien als nicht schwerwiegend eingestuft werden. In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende AESI wurden auch nach Beendigung der UE-Reporting Periode erhoben und berichtet.</p> <p>Bei der Datenanalyse wurden MedDRA-standardisierte SMQ, Sponsor-definierte Adverse Events Grouped Terms (AEGT) sowie High Level Terms (HLT) nach einem definierten medizinischen Konzept verwendet, um weitere AESI aus der UE-Datenbank zu identifizieren.</p> <p>Dieses medizinische Konzept wird kontinuierlich nach aktuellem wissenschaftlichem Kenntnisstand und aktueller Datenlage angepasst und umfasst die mit Atezolizumab assoziierten bereits identifizierten als auch potentiellen Risiken, sowie Klasseneffekte, die unter ähnlichen Substanzen beobachtet wurden.</p> <p>Eine zusammenfassende Darstellung der identifizierten Ereignisse im vorliegenden Dossier erfolgt entsprechend mit Hilfe der vom Sponsor definierten AEGT, MedDRA standardisierten SMQ und HLT. Eine Übersicht des medizinischen Konzepts inklusive der definierten SMQ, HLT und AEGT ist dem CSR zu entnehmen. [70]</p> <p>Potentiell immunvermittelte Nebenwirkungen werden auf oben beschriebene Weise unter den AESI erfasst.</p> <p>Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte nicht. Time-to-Event-Analysen (Zeit bis zum erstmaligen Eintritt eines UE) wurden mittels eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts von Atezolizumab + nab-Paclitaxel gegenüber Placebo + nab-Paclitaxel wurden jeweils die HR und das zugehörige 95 %-KI berechnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests verglichen.</p> <p>Die Inzidenzen für die Darstellung der UE nach Schweregrad können sich von jenen des CSR bzw. des Berichts des FDA 3-Monate-Sicherheitsupdates unterscheiden, da für die TTE-Analysen das erstmalige Auftreten eines UE in der jeweiligen Schwereklasse verwendet wird. Für die reinen Inzidenzen wird demgegenüber ein UE nur in der schwersten Kategorie gezählt.</p> <p>Die Analysen für die Endpunkte zur Verträglichkeit beruhen auf der Safety-Population, d. h. alle Patienten mit mindestens einer Applikation der Studienmedikation in jeglicher Dosierung. Für diese Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah.</p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die PD-L1 IC+ Population (Safety-Population) berichtet. Es werden die Ergebnisse des FDA 3-Monate-Sicherheitsupdates vom 03.09.2018 dargestellt.</p>
<p>AEGT: UE-Gruppenbezeichnung; AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; CSR: Klinischer Prüfungsbericht; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; FDA: Food and Drug Administration; HLT: High Level Term; HR: Hazard Ratio; INN: International Non-proprietary Name; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); PT: Preferred Term; pU: Pharmazeutischer Unternehmer; SMQ: Standardized MedDRA Query; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTE: Zeit bis zum Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

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

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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeitsendpunkte 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
IMpassion130	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

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

In die Analyse der Daten zur Verträglichkeit gingen Patienten der Safety-Population ein, d.h. alle Patienten mit mindestens einer Applikation der Studienmedikation in jeglicher Dosierung (Atezolizumab, nab-Paclitaxel oder Placebo). Für diese Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah. Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

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

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

Patienten mit unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Patienten mit UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+

IMpassion130 FDA 3-Monate- Sicherheitsupdate vom 03.09.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 181	Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	
Safety-Population			
Patienten mit UE	185 (100,0)	177 (97,8)	1,13 [0,92; 1,39] 0,2418
Patienten mit UE Grad 3-4	97 (52,4)	73 (40,3)	1,20 [0,89; 1,63] 0,2337
Patienten mit UE Grad 3	96 (51,9)	70 (38,7)	1,23 [0,90; 1,68] 0,1841
Patienten mit UE Grad 4	11 (5,9)	9 (5,0)	0,94 [0,39; 2,27] 0,8855
Patienten mit UE Grad 5	2 (1,1)	1 (0,6)	1,95 [0,18; 21,45] 0,5800
Patienten mit SUE	43 (23,2)	31 (17,1)	1,17 [0,74; 1,87] 0,5007
Patienten mit Behandlungs- abbruch aufgrund UE	37 (20,0)	13 (7,2)	2,34 [1,24; 4,41] 0,0068
a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell b: Log-Rank Test			
FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Patienten mit unerwünschten Ereignissen

In der Studie IMpassion130 wurde für die Mehrzahl der Patienten in beiden Armen ein UE jeglichen Grades dokumentiert. Im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm wiesen 185 Patienten (100,0 %) ein UE auf, verglichen mit 177 Patienten (97,8 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,13 [0,92; 1,39]; $p = 0,2418$).

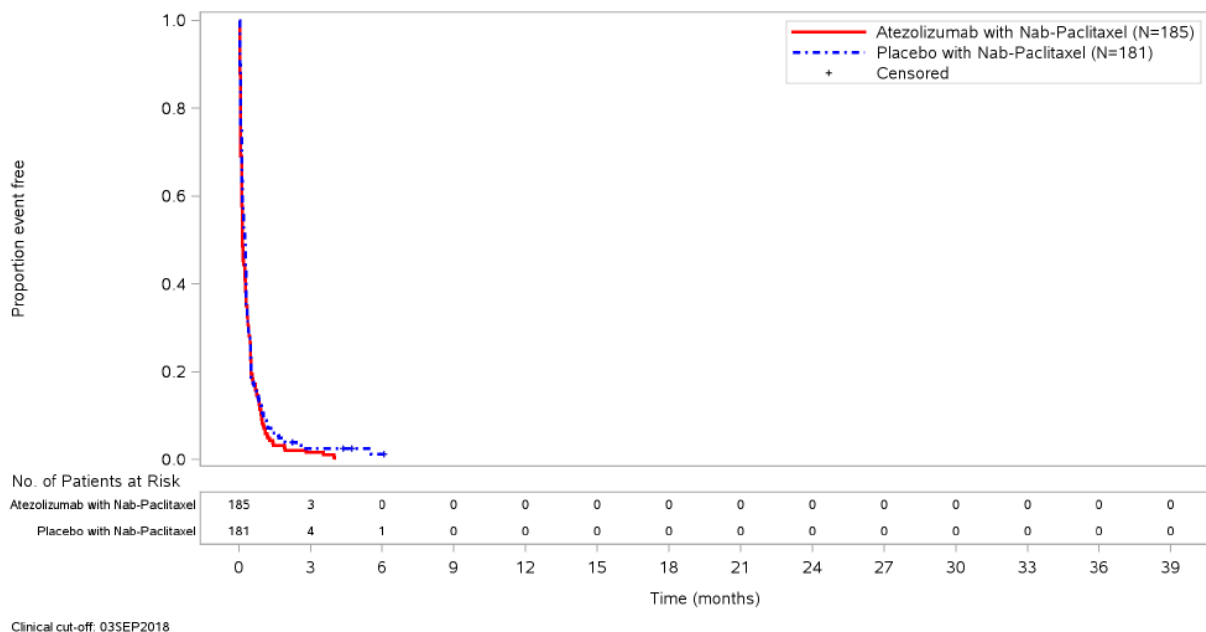


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines UE der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)

Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 3 und Grad 4

Es wiesen 97 Patienten (52,4 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm ein UE Grad 3-4 auf, verglichen mit 73 Patienten (40,3 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 3-4 (HR [95 %-KI]: 1,20 [0,89; 1,63]; $p = 0,2337$).

Diese Ergebnisse waren mehrheitlich getrieben durch die UE Grad 3:

- Im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm wiesen 96 Patienten (51,9 %) ein UE Grad 3 auf, verglichen mit 70 Patienten (38,7 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 3 (HR [95 %-KI]: 1,23 [0,90; 1,68]; $p = 0,1841$).
- Ein UE Grad 4 wiesen im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 11 Patienten (5,9 %) auf, verglichen mit 9 Patienten (5,0 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 4 (HR [95 %-KI]: 0,94 [0,39; 2,27]; $p = 0,8855$).

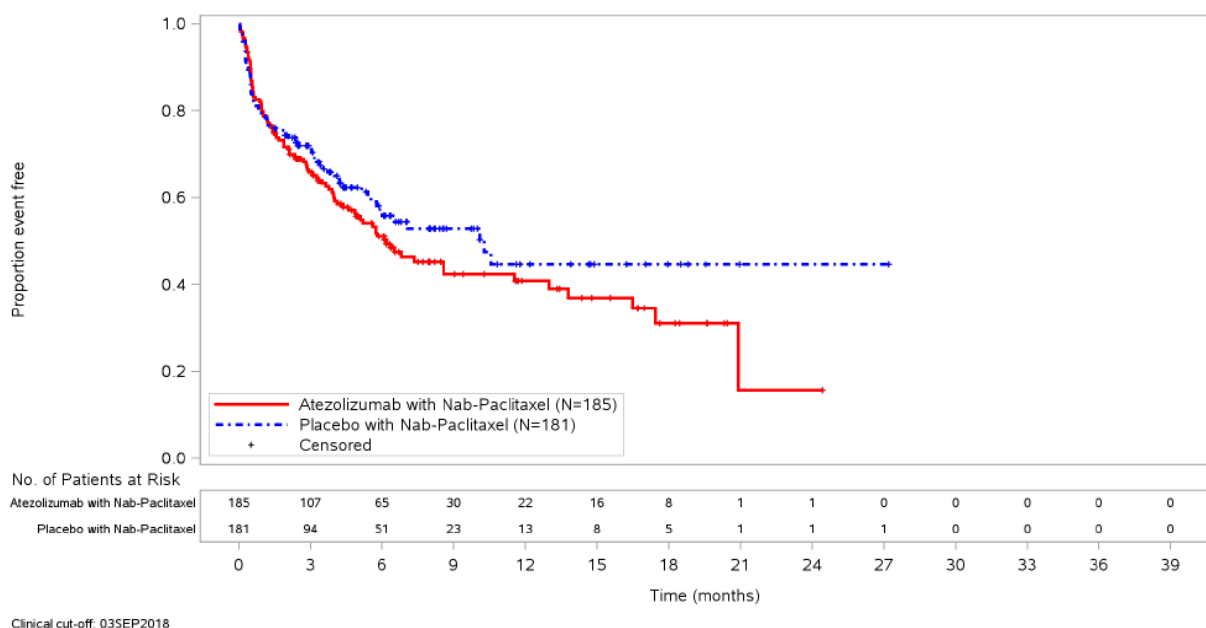


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 3-4 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)

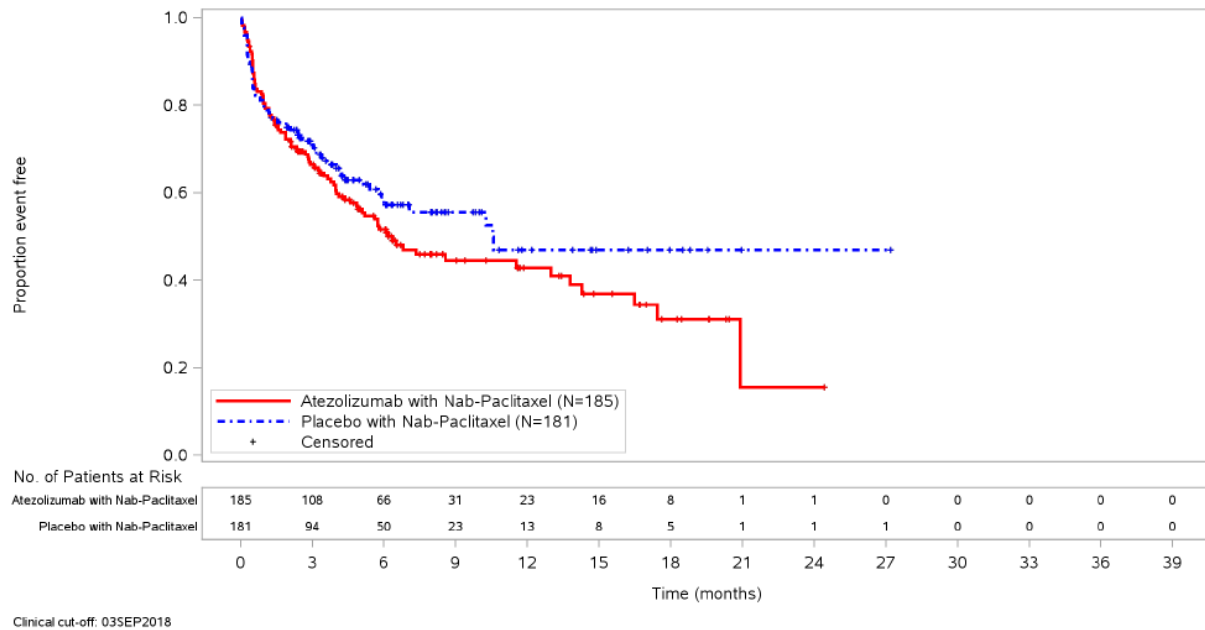


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 3 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)

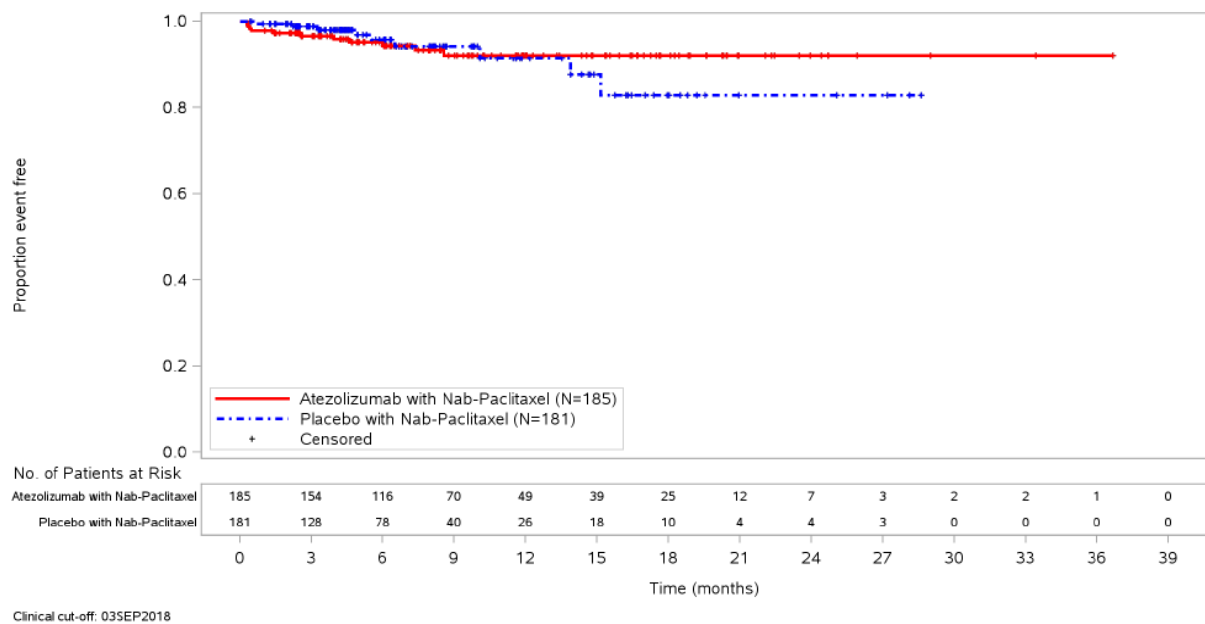


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 4 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)

Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 5

Im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm wiesen 2 Patienten (1,1 %) ein UE Grad 5 auf, verglichen mit einem Patienten (0,6 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 5 (HR [95 %-KI]: 1,95 [0,18; 21,45]; $p = 0,5800$).

Im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm verstarb ein Patient an einem Myokardinfarkt, im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm verstarben je ein Patient an einem septischen Schock und ein Patient in der Folge der Aspiration seines Erbrochenen.

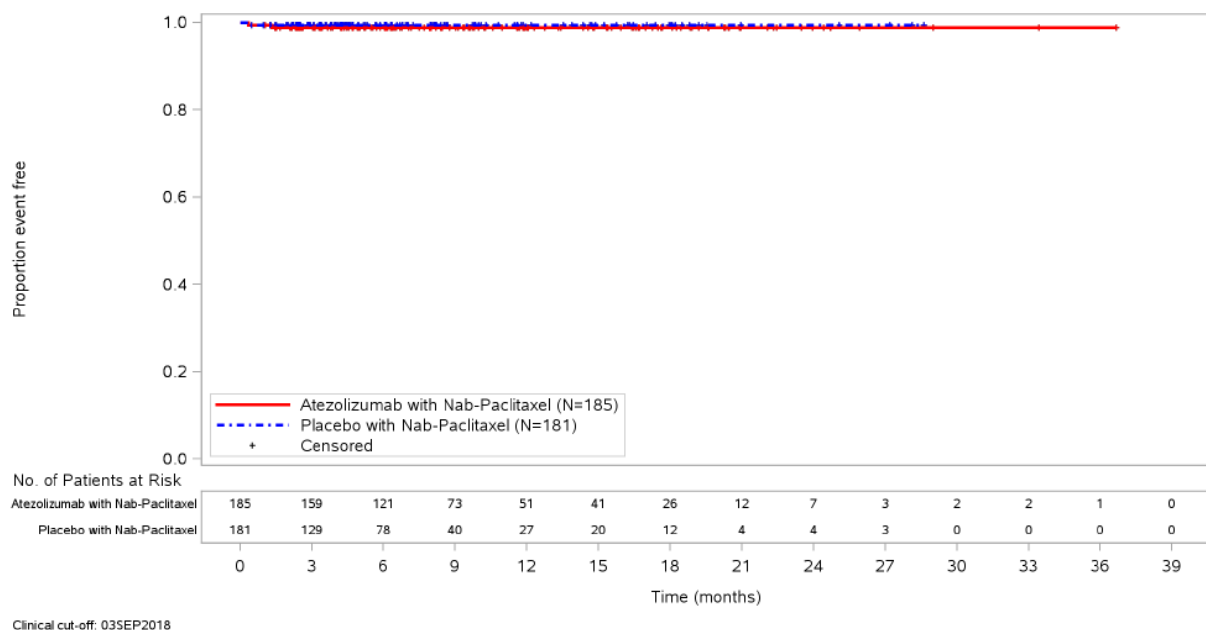


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 5 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)

Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Es wiesen 43 Patienten (23,2 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm ein SUE auf, verglichen mit 31 Patienten (17,1 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Eintritt eines SUE (HR [95 %-KI]: 1,17 [0,74; 1,87]; $p = 0,5007$).

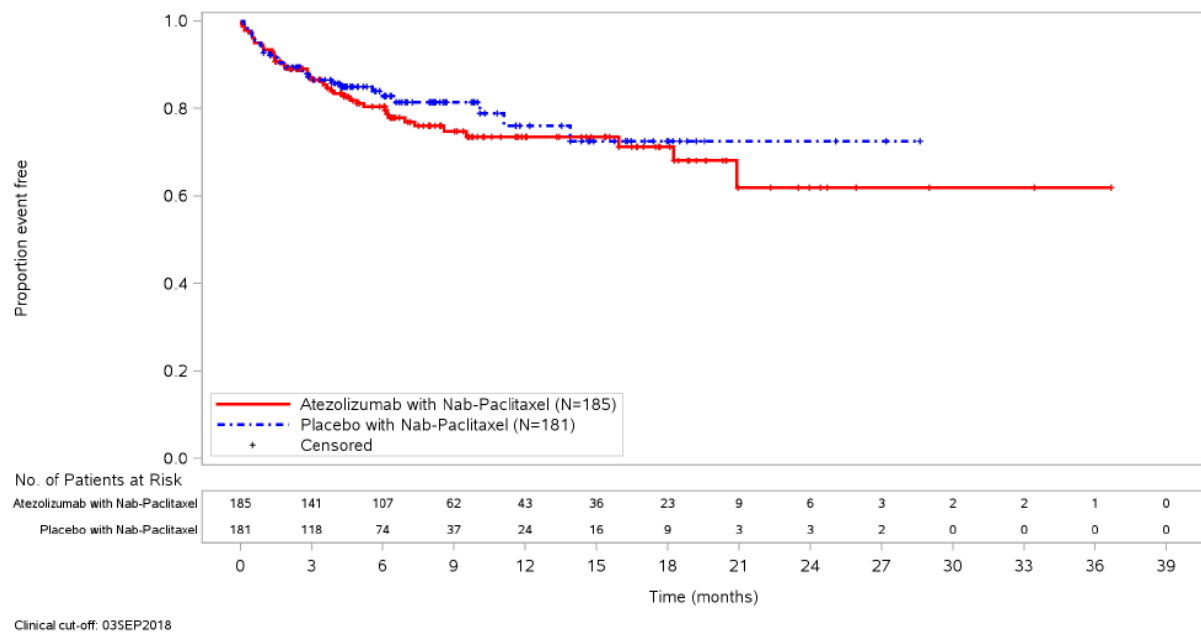


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines SUE der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)

Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Es brachen 37 Patienten (20,0 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm die Behandlung aufgrund UE ab, verglichen mit 13 Patienten (7,2 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Es zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Eintritt eines Behandlungsabbruchs aufgrund von UE zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 2,34 [1,24; 4,41]; p = 0,0068).

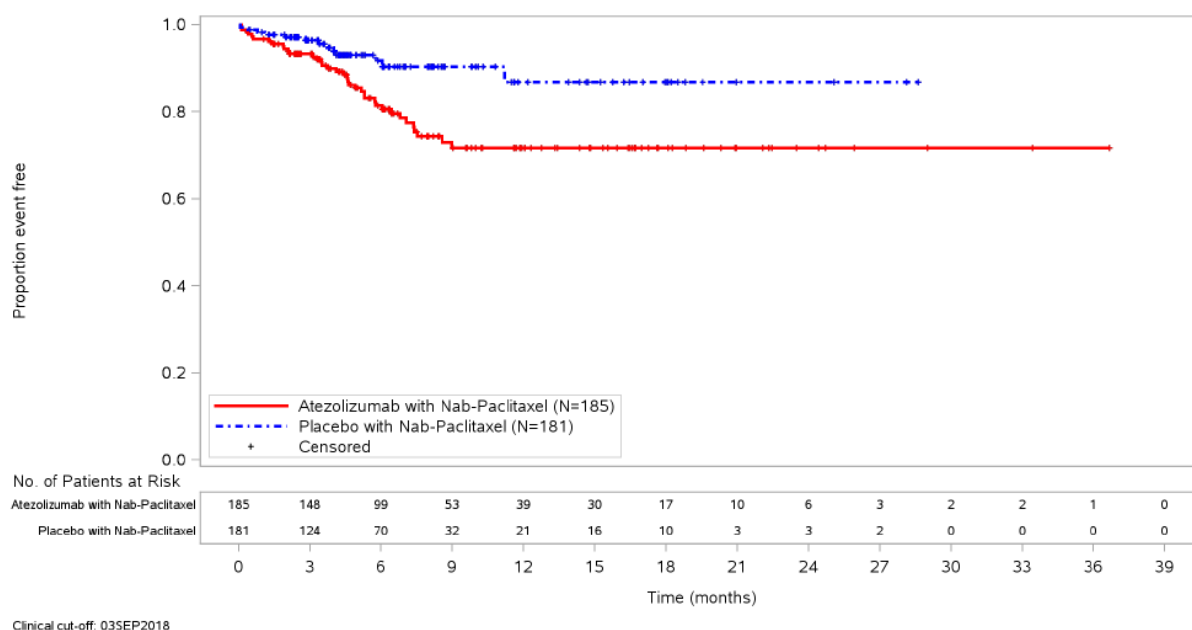


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines Behandlungsabbruchs aufgrund UE der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)

Ergänzende Darstellung: Patienten mit spezifischen unerwünschten Ereignissen

Ergänzend werden nachfolgend die UE Grad 3-4, SUE sowie UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, auf PT-Ebene sowie AESI beschrieben. Die Ergebnisse in tabellarischer Form finden sich in Anhang 4-G.

Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 3-4 nach Preferred Terms

Bei Betrachtung der UE Grad 3-4 nach PT, die bei ≥ 2 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten (Tabelle 4-85 in Anhang 4-G), zeigte sich für keinen einzelnen PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach Preferred Terms

Bei Betrachtung der SUE nach PT, die bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten (Tabelle 4-86 in Anhang 4-G), zeigte sich für keinen einzelnen PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach Preferred Terms

Bei Betrachtung der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE nach PT (Tabelle 4-87 in Anhang 4-G), zeigte sich für keinen einzelnen PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse

Werden in klinischen Studien unterschiedliche Wirkstoffklassen gegeneinander geprüft, so wie im vorliegenden Fall z. B. Immuntherapie in Kombination mit Chemotherapie gegen eine alleinige Chemotherapie, haben direkte Vergleiche von AESI mit gängigen Effektmaßen (z. B. HR) nur wenig Aussagekraft, da AESI erwartungsgemäß häufiger in der zu prüfenden Wirkstoffklasse vorkommen. So ist das häufigere Auftreten von AESI, zu denen hier insbesondere die immunvermittelten UE gehören, im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm verglichen mit dem Kontrollarm einer Monochemotherapie mit nab-Paclitaxel überwiegend durch den Wirkmechanismus von Atezolizumab induziert und stimmt mit dem für die Substanz bekannten Sicherheitsprofil überein.

Zudem stellen die AESI lediglich eine Auswahl bestimmter UE dar und sind somit eine geringe Teilmenge der gesamten zu vergleichenden UE. So hatten in der IMpassion130 im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm z. B. 97 Patienten (52,4 %) ein UE Grad 3-4, jedoch nur 10 Patienten (5,4 %) ein AESI Grad 3-4. Im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm hatten 73 Patienten (40,3%) ein UE Grad 3-4, jedoch nur 7 Patienten (3,9 %) ein AESI Grad 3-4.

Aus genannten Gründen sieht Roche die vergleichende Analyse der AESI als nicht relevant für die Beschreibung des Zusatznutzens an, sondern zieht dafür die Ergebnisse der Hauptkategorien der UE heran (Tabelle 4-57). In Anhang 4-G werden aus Transparenzgründen ergänzend alle AESI dargestellt.

Insgesamt wiesen 107 Patienten (57,8 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm mindestens ein AESI auf, verglichen mit 66 Patienten (36,5 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (Tabelle 4-88 in Anhang 4-G). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Eintritt eines AESI zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,63 [1,20; 2,22]; $p = 0,0017$).

Betrachtet man jedoch die Patienten mit einem AESI Grad 3-4 sowie mit einem schwerwiegenden AESI (sAESI), so zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (AESI Grad 3-4 HR [95 %-KI]: 1,20 [0,46; 3,17]; $p = 0,7095$; sAESI HR [95 %-KI]: 0,80 [0,16; 3,96]; $p = 0,7784$).

Außerdem war die Anzahl der Patienten mit AESI Grad 3-4 und sAESI in beiden Behandlungsarmen sehr gering:

- AESI Grad 3-4: 10 Patienten (5,4 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 7 Patienten (3,9 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm
- sAESI: 3 Patienten (1,6 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 3 Patienten (1,7 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm.

Lediglich 5 Patienten (2,7 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm brachen die Behandlung aufgrund eines AESI ab, verglichen mit einem Patienten (0,6 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Es zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund von AESI (HR [95 %-KI]: 3,86 [0,45; 33,25]; $p = 0,1851$).

Für die AESI nach medizinischem Konzept (Definition siehe Operationalisierung [Tabelle 4-55]) zeigte sich unter den 23 dargestellten AESI lediglich bei der Zeit bis zum Auftreten einer immunvermittelten Hypothyreose ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 5,90 [2,50; 13,94]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-89 in Anhang 4-G).

Es wiesen 40 Patienten (21,6 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm eine immunvermittelte Hypothyreose auf, verglichen mit 6 Patienten (3,3 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Diese Ereignisse waren allerdings ausschließlich vom Grad 1 und 2 (Tabelle 4-90 in Anhang 4-G), führten nicht zum Behandlungsabbruch (Tabelle 4-87 in Anhang 4-G) und sind in der Regel mit einer Hormonersatztherapie gut behandelbar.

Für alle anderen AESI nach medizinischem Konzept zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abgleich mit Abschnitt 4.8 der Fachinformation „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Folgende der in der Fachinformation in Abschnitt 4.8 dargestellten ausgewählten Nebenwirkungen traten in der Studie IMpassion130 nicht auf: Hypophysitis, Guillain-Barré-Syndrom, demyelinisierende Polyneuropathie, Myasthenes Syndrom sowie Myokarditis. [3, 70-72]

Zusammenfassung der Verträglichkeit

Für 6 der 7 Hauptanalysen der Verträglichkeit (UE, UE Grad 3-4, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5 und SUE) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Verträglichkeit wurde somit für den Großteil der UE-Kategorien, insbesondere auch in den schweren und schwerwiegenden Kategorien, durch die Hinzugabe von Atezolizumab nicht verschlechtert und war für die Kombinationstherapie vergleichbar mit der Monotherapie im Vergleichsarm.

Einzig für den Behandlungsabbruch aufgrund UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 2,34 [1,24; 4,41]; p = 0,0068). Bei Betrachtung der Gründe für den Behandlungsabbruch zeigte sich in beiden Armen ein breites Spektrum an angegebenen Erkrankungen. Für keinen einzelnen PT lagen statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten der Kombinationstherapie aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel vor (Tabelle 4-87 in Anhang 4-G).

Für die ergänzenden Analysen der AESI zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel lediglich für die immunvermittelte Hypothyreose. Hierbei handelte es sich jedoch ausschließlich um Ereignisse vom Grad 1 und 2, und kein Patient brach die Therapie wegen einer Hypothyreose ab. Zudem sind Hypothyreosen in der Regel mit einer Hormonersatztherapie gut behandelbar. Dieses Ergebnis zeigt, dass auch die Kombination aus der Immuntherapie mit Atezolizumab und einer Chemotherapie nicht zu einer relevanten Beeinträchtigung der Patienten durch immunvermittelte UE führt.

Insgesamt spiegelten sich diese beiden Nachteile bei der Verträglichkeit nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität wider, was für die palliative Behandlungssituation von hoher klinischer Relevanz ist. Auch für die EORTC QLQ-BR23 Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigte sich kein Nachteil für die Kombination aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel.

Es wurden zudem keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.

Zusammenfassend zeigte sich v.a. im Hinblick darauf, dass hier eine Kombination aus Immunonkologikum und Chemotherapie mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen wird, ein insgesamt günstiges Sicherheitsprofil.

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.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer RCT. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

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

4.3.1.3.2 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.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer RCT. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5.

In Tabelle 4-58 und Tabelle 4-59 wird zunächst die Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests über alle Endpunkte hinweg dargestellt. Danach werden die Ergebnisse der Endpunkte mit signifikanten Subgruppeninteraktionen dargestellt.

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

Tabelle 4-58: Übersicht der Interaktionstests für die Wirksamkeitsendpunkte (Hauptanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130	p-Wert aus Interaktionstest					
	Altersgruppe	ECOG-PS	Tumorlast	Geografische Region	Vorhandensein Lebermetastasen	Vorherige Taxantherapie
Mortalität (Datenschnitt vom 02.01.2019)						
Gesamtüberleben	0,5418	0,1081	0,6830	0,6678	0,5762	0,2201
Morbidität (Datenschnitt vom 17.04.2018)						
PFS (Prüfarzt-bewertet)	0,4644	0,5304	0,2991	0,8572	0,9475	0,9378
ORR (Prüfarzt-bewertet)	0,8869	0,3036	0,0717	0,4161	0,9732	0,9039
DOR (Prüfarzt-bewertet)	0,1338	0,4772	0,9403	0,5437	0,7633	0,2574
<i>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30</i>						
Fatigue	0,6391	0,9746	0,1494	0,2554	0,2009	0,7472
Übelkeit und Erbrechen	0,7828	0,1873	0,8322	0,1912	0,1821	0,2325
Schmerz	0,1627	0,7836	0,0552	0,9987	0,2031	0,3466
Dyspnoe	0,4280	0,7127	0,5277	0,4058	0,1168	0,8146
Schlaflosigkeit	0,4005	0,6854	0,3466	0,0787	0,8249	0,7886
Appetitlosigkeit	0,3034	0,1450	0,2955	0,6486	0,0786	0,4493
Verstopfung	0,6830	0,4053	0,6436	0,9860	0,8151	0,5425
Diarrhoe	0,6780	0,2388	0,2261	0,7771	0,0336	0,5009
<i>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23</i>						
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,5154	0,8651	0,1972	0,9147	0,0213	0,4521
Symptome im Brustbereich	0,9771	0,9403	0,6972	0,4130	0,0077	0,1160
Symptome im Armbereich	0,3161	0,6033	0,8207	0,4163	0,2442	0,5367
<i>Gesundheitsstatus anhand der EQ-5D-VAS</i>						
EQ-5D-VAS	0,4385	0,8758	0,1043	0,4799	0,8550	0,8248
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt vom 17.04.2018)						
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30</i>						
Globaler Gesundheitsstatus	0,2646	0,6177	0,4318	0,0301	0,4940	0,1314
Körperliche Funktion	0,3354	0,7267	0,0519	0,1894	0,6148	0,8089
Rollenfunktion	0,0426	0,0258	0,8636	0,0043	0,7736	0,6789
Emotionale Funktion	0,5140	0,8319	0,2313	0,3238	0,5223	0,7019
Kognitive Funktion	0,8711	0,4208	0,2431	0,5979	0,3359	0,2070
Soziale Funktion	0,6128	0,8760	0,4010	0,4384	0,6281	0,6585

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

IMpassion130	p-Wert aus Interaktionstest					
	Altersgruppe	ECOG-PS	Tumorlast	Geografische Region	Vorhandensein Lebermetastasen	Vorherige Taxantherapie
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23</i>						
Körperbild	0,2143	0,2199	0,8704	0,0764	0,9757	0,0915
Zukunftsperspektive	0,4759	0,5105	0,2455	0,0619	0,9609	0,6086
Sexuelle Aktivität	0,3898	0,4219	0,4025	0,5453	0,9990	0,2836
Die Ergebnisse mit signifikanter Interaktion (p-Wert der Interaktion < 0,05) sind fett markiert.						
DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23 ; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; MID: Minimale klinische Differenz; ORR: Objektive Ansprechrate; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PFS: Progressionsfreies Überleben						

Tabelle 4-59: Übersicht der Interaktionstests für die Verträglichkeitsendpunkte (Hauptanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

IMpassion130	p-Wert aus Interaktionstest			
	Altersgruppe	ECOG-PS	Tumorlast	Geografische Region
Verträglichkeit (FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)				
Patienten mit UE	0,4713	0,7456	0,0865	0,8949
Patienten mit UE Grad 3-4	0,2203	0,6874	0,3571	0,6035
Patienten mit UE Grad 3	0,2451	0,7818	0,4343	0,6033
Patienten mit UE Grad 4	0,1352	0,1297	0,9410	0,0718
Patienten mit UE Grad 5	0,1811	0,0875	0,9966	0,8192
Patienten mit SUE	0,8452	0,5938	0,1854	0,0388
Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	0,3575	0,8064	0,0583	0,3591
Die Ergebnisse mit signifikanter Interaktion (p-Wert der Interaktion < 0,05) sind fett markiert.				
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FDA: Food and Drug Administration; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Altersgruppe

Bezüglich des Subgruppenmerkmals Altersgruppe zeigte sich eine Interaktion bei der Funktionsskala Rollenfunktion aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen.

Die einzelnen Effekte sind in Tabelle 4-64 (Rollenfunktion) aufgeführt.

ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals ECOG-PS zeigte sich eine Interaktion bei der Funktionsskala Rollenfunktion aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen.

Die einzelnen Effekte sind in Tabelle 4-64 (Rollenfunktion) aufgeführt.

Geografische Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals geografische Region zeigten sich Interaktionen beim globalen Gesundheitsstatus und der Rollenfunktion (beide aus EORTC QLQ-C30) sowie beim Verträglichkeitsendpunkt SUE.

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-63 (globaler Gesundheitsstatus), Tabelle 4-64 (Rollenfunktion) und Tabelle 4-65 (SUE).

Vorhandensein von Lebermetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals Vorhandensein von Lebermetastasen zeigten sich Interaktionen bei der Symptomskala Diarrhoe (aus EORTC QLQ-C30) und den Symptomskalen Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Symptome im Brustbereich (beide aus EORTC QLQ-BR23).

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-60 (Diarrhoe), Tabelle 4-61 (Nebenwirkungen der systemischen Therapie) und Tabelle 4-62 (Symptome im Brustbereich).

Für alle weitere Subgruppen zeigten sich keine Interaktionen.

Fazit

In der Gesamtschau kann für keine der untersuchten Subgruppen von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen werden. Es ergibt sich keine Subgruppe, die konsistent Unterschiede in der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit aufweist. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht nach Subgruppen differenziert.

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

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Diarrhoe anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130 Subgruppe Kategorie	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 164	Placebo + nab-Paclitaxel N = 158	Behandlungseffekt (Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel)
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95 %-KI]^a p-Wert^b
Vorhandensein von Lebermetastasen			
Ja	19/37 (51,4)	25/36 (69,4)	0,62 [0,34; 1,13] 0,1159
Nein	81/127 (63,8)	62/122 (50,8)	1,29 [0,92; 1,79] 0,1333
p-Wert Interaktionstest			0,0336
a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell b: Log-Rank Test			
EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

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

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Nebenwirkungen der systemischen Therapie anhand des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130 Subgruppe Kategorie	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 164	Placebo + nab-Paclitaxel N = 158	Behandlungseffekt (Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel)
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95 %-KI]^a p-Wert^b
Vorhandensein von Lebermetastasen			
Ja	25/37 (67,6)	28/36 (77,8)	0,69 [0,39; 1,21] 0,1742
Nein	114/127 (89,8)	96/122 (78,7)	1,35 [1,03; 1,78] 0,0284
p-Wert Interaktionstest			0,0213
a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell b: Log-Rank Test			
EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23 ; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

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

Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome im Brustbereich anhand des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130 Subgruppe Kategorie	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 164	Placebo + nab-Paclitaxel N = 158	Behandlungseffekt (Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel)
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95 %-KI]^a p-Wert^b
Vorhandensein von Lebermetastasen			
Ja	10/37 (27,0)	16/36 (44,4)	0,42 [0,19; 0,94] 0,0282
Nein	57/127 (44,9)	44/122 (36,1)	1,24 [0,84; 1,84] 0,2867
p-Wert Interaktionstest			0,0077
a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell			
b: Log-Rank Test			
EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23 ; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

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

Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130 Subgruppe Kategorie	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 164	Placebo + nab-Paclitaxel N = 158	Behandlungseffekt (Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel)
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95 %-KI]^a p-Wert^b
Geografische Region			
Europa	45/61 (73,8)	42/68 (61,8)	1,21 [0,79; 1,84] 0,3839
Nordamerika	27/42 (64,3)	26/32 (81,3)	0,48 [0,28; 0,83] 0,0078
Lateinamerika	15/20 (75,0)	19/31 (61,3)	1,39 [0,71; 2,75] 0,3523
Asien/Australien	34/41 (82,9)	17/27 (63,0)	1,18 [0,66; 2,12] 0,5839
p-Wert Interaktionstest			0,0301
a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell			
b: Log-Rank Test			
EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

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

Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130 Subgruppe Kategorie	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 164	Placebo + nab-Paclitaxel N = 158	Behandlungseffekt (Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel)
	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95 %-KI] ^a p-Wert ^b
Altersgruppe			
18-40	17/25 (68,0)	14/21 (66,7)	0,83 [0,40; 1,73] 0,6274
41-64	80/102 (78,4)	70/100 (70,0)	1,14 [0,83; 1,58] 0,4127
≥ 65	25/37 (67,6)	35/37 (94,6)	0,51 [0,30; 0,86] 0,0098
p-Wert Interaktionstest			0,0426
ECOG-PS			
0	77/96 (80,2)	75/100 (75,0)	1,14 [0,82; 1,56] 0,4285
1	45/68 (66,2)	44/58 (75,9)	0,64 [0,42; 0,98] 0,0352
p-Wert Interaktionstest			0,0258
Geografische Region			
Europa	43/61 (70,5)	55/68 (80,9)	0,77 [0,51; 1,15] 0,1951
Nordamerika	26/42 (61,9)	24/32 (75)	0,61 [0,35; 1,06] 0,0866
Lateinamerika	17/20 (85,0)	18/31 (58,1)	2,71 [1,37; 5,38] 0,0035
Asien/ Australien	36/41 (87,8)	22/27 (81,5)	1,01 [0,59; 1,72] 0,9850
p-Wert Interaktionstest			0,0043
a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell			
b: Log-Rank Test			
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Responder; N: Anzahl Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

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

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für Patienten mit SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

IMpassion130 Subgruppe Kategorie	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 181	Behandlungseffekt (Atezolizumab + nab- Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95 %-KI] ^a p-Wert ^b
Geografische Region			
Europa	18/69 (26,1)	13/80 (16,3)	1,35 [0,65; 2,80] 0,4128
Nordamerika	16/50 (32,0)	5/38 (13,2)	2,07 [0,76; 5,66] 0,1480
Lateinamerika	4/24 (16,7)	4/33 (12,1)	1,22 [0,30; 4,95] 0,7797
Asien/Australien	5/42 (11,9)	9/30 (30,0)	0,31 [0,10; 0,95] 0,0302
p-Wert Interaktionstest			0,0388
a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell			
b: Log-Rank Test			
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; N: Anzahl Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

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 4.1.1.1 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der RCT IMpassion130 für die Zulassungspopulation der erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens zusammengefasst.

Ein Überblick über die im Dossier dargestellten Endpunkte und der jeweiligen Zeitpunkte der Datenerhebung werden in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 gegeben. Die jeweilige Hauptanalyse wird zur Beschreibung des Zusatznutzens verwendet. Alle weiteren Analysen stellen ergänzende Analysen dar und werden nicht für die Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-66: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)	Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)	Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS) – ITT-Population			
<i>Ergänzende Analyse (Datenschnitt vom 17.04.2018 – 1. Analyse)</i>	64/185 (34,6) <i>Median in Monaten</i> [95 %-KI]: 25,0 [22,6; NE]	88/184 (47,8) <i>Median in Monaten</i> [95 %-KI]: 15,5 [13,1; 19,4]	$HR^a: 0,62 [0,45; 0,86]$ $p^b = 0,0035$
Hauptanalyse (Datenschnitt vom 02.01.2019 – 2. Analyse)	94/185 (50,8) <i>Median in Monaten</i> [95 %-KI]: 25,0 [19,5; 30,7]	110/184 (59,8) <i>Median in Monaten</i> [95 %-KI]: 18,0 [13,6; 20,1]	$HR^a: 0,71 [0,54; 0,93]$ $p^b = 0,0133$
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben (PFS, Prüfarzt-bewertet) – ITT-Population			
Hauptanalyse (Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse)	138/185 (74,6) <i>Median in Monaten</i> [95 %-KI]: 7,5 [6,7; 9,2]	157/184 (85,3) <i>Median in Monaten</i> [95 %-KI]: 5,0 [3,8; 5,6]	$HR^a: 0,62 [0,49; 0,78]$ $p^b < 0,0001$
<i>Ergänzende Analyse (Datenschnitt vom 02.01.2019)</i>	149/185 (80,5) <i>Median in Monaten</i> [95 %-KI]: 7,5 [6,7; 9,2]	163/184 (88,6) <i>Median in Monaten</i> [95 %-KI]: 5,3 [3,8; 5,6]	$HR^a: 0,63 [0,50; 0,80]$ $p^b < 0,0001$
Objektive Ansprechrate (ORR, Prüfarzt-bewertet) – Response-evaluable Population			
Hauptanalyse (Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse)	109/185 (58,9)	78/183 (42,6)	$RR^c: 1,39 [1,14; 1,70]$ $p^d = 0,0014$
<i>Ergänzende Analyse (Datenschnitt vom 02.01.2019)</i>	109/185 (58,9)	77/183 (42,1)	$RR^c: 1,41 [1,15; 1,72]$ $p^d = 0,0009$
Dauer des objektiven Ansprechens (DOR, Prüfarzt-bewertet) – DOR-evaluable Population			
Hauptanalyse (Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse)	70/109 (64,2) <i>Median in Monaten</i> [95 %-KI]: 8,5 [7,3; 9,7]	59/78 (75,6) <i>Median in Monaten</i> [95 %-KI]: 5,5 [3,7; 7,1]	$HR^a: 0,56 [0,39; 0,81]$ $p^b = 0,0017$
<i>Ergänzende Analyse (Datenschnitt vom 02.01.2019)</i>	79/109 (72,5) <i>Median in Monaten</i> [95 %-KI]: 8,5 [7,3; 10,2]	63/77 (81,8) <i>Median in Monaten</i> [95 %-KI]: 5,5 [3,7; 7,1]	$HR^a: 0,57 [0,41; 0,81]$ $p^b = 0,0013$

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)	Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)	Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – PRO-evaluable Population (Datenschnitt vom 17.04.2018)			
Fatigue	142/164 (86,6)	126/158 (79,7)	HR ^a : 1,06 [0,83; 1,35] p ^b = 0,6127
Übelkeit und Erbrechen	115/164 (70,1)	102/158 (64,6)	HR ^a : 1,01 [0,77; 1,33] p ^b = 0,9335
Schmerz	123/164 (75,0)	100/158 (63,3)	HR ^a : 1,34 [1,03; 1,76] p ^b = 0,0312
Dyspnoe	103/164 (62,8)	90/158 (57,0)	HR ^a : 1,03 [0,78; 1,37] p ^b = 0,8214
Schlaflosigkeit	90/164 (54,9)	76/158 (48,1)	HR ^a : 1,03 [0,75; 1,39] p ^b = 0,8629
Appetitverlust	97/164 (59,1)	93/158 (58,9)	HR ^a : 0,94 [0,70; 1,25] p ^b = 0,6608
Verstopfung	102/164 (62,2)	93/158 (58,9)	HR ^a : 0,95 [0,72; 1,26] p ^b = 0,7440
Diarrhoe	100/164 (61,0)	87/158 (55,1)	HR ^a : 1,12 [0,84; 1,49] p ^b = 0,4321
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23^c – PRO-evaluable Population (Datenschnitt vom 17.04.2018)			
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	139/164 (84,8)	124/158 (78,5)	HR ^a : 1,18 [0,92; 1,51] p ^b = 0,2054
Symptome im Brustbereich	67/164 (40,9)	60/158 (38,0)	HR ^a : 0,96 [0,67; 1,37] p ^b = 0,8132
Symptome im Armbereich	103/164 (62,8)	93/158 (58,9)	HR ^a : 0,99 [0,75; 1,31] p ^b = 0,9448
Gesundheitsstatus anhand der EQ-5D-VAS – PRO-evaluable Population (Datenschnitt vom 17.04.2018)			
EQ-5D-VAS	122/161 (75,8)	102/151 (67,5)	HR ^a : 1,07 [0,82; 1,40] p ^b = 0,5896

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)	Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)	Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – PRO-evaluable Population (Datenschnitt vom 17.04.2018)			
Globaler Gesundheitsstatus	121/164 (73,8)	104/158 (65,8)	HR ^a : 1,00 [0,77; 1,31] p ^b = 0,9822
Rollenfunktion	122/164 (74,4)	119/158 (75,3)	HR ^a : 0,91 [0,71; 1,18] p ^b = 0,4929
Körperliche Funktion	120/164 (73,2)	116/158 (73,4)	HR ^a : 0,97 [0,75; 1,25] p ^b = 0,7976
Emotionale Funktion	90/164 (54,9)	86/158 (54,4)	HR ^a : 0,91 [0,67; 1,22] p ^b = 0,5116
Kognitive Funktion	117/164 (71,3)	108/158 (68,4)	HR ^a : 0,96 [0,74; 1,26] p ^b = 0,7917
Soziale Funktion	120/164 (73,2)	110/158 (69,6)	HR ^a : 0,96 [0,74; 1,25] p ^b = 0,7926
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23^c – PRO-evaluable Population (Datenschnitt vom 17.04.2018)			
Körperbild	38/164 (23,2)	29/158 (18,4)	HR ^a : 1,19 [0,73; 1,93] p ^b = 0,4790
Zukunftsperspektive	93/164 (56,7)	78/158 (49,4)	HR ^a : 1,04 [0,77; 1,40] p ^b = 0,7772
Sexuelle Aktivität	56/164 (34,1)	54/158 (34,2)	HR ^a : 0,88 [0,60; 1,28] p ^b = 0,4954
Verträglichkeit – Safety-Population (FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)			
Patienten mit UE	185/185 (100)	177/181 (97,8)	HR ^f : 1,13 [0,92; 1,39] p ^b = 0,2418
Patienten mit UE Grad 3-4	97/185 (52,4)	73/181 (40,3)	HR ^f : 1,20 [0,89; 1,63] p ^b = 0,2337
Patienten mit UE Grad 3	96/185 (51,9)	70/181 (38,7)	HR ^f : 1,23 [0,90; 1,68] p ^b = 0,1841
Patienten mit UE Grad 4	11/185 (5,9)	9/181 (5,0)	HR ^f : 0,94 [0,39; 2,27] p ^b = 0,8855
Patienten mit UE Grad 5	2/185 (1,1)	1/181 (0,6)	HR ^f : 1,95 [0,18; 21,45] p ^b = 0,5800
Patienten mit SUE	43/185 (23,2)	31/181 (17,1)	HR ^f : 1,17 [0,74; 1,87] p ^b = 0,5007
Patienten mit Behandlungs- abbruch aufgrund UE	37/185 (20,0)	13/181 (7,2)	HR ^f : 2,34 [1,24; 4,41] p ^b = 0,0068

IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)	Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)	Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<p>a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)</p> <p>b: Log-Rank-Test</p> <p>c: Log-binomiales Regressionsmodell</p> <p>d: Wald-Test</p> <p>e: Die Fragen zu Haarausfall (Symptomatik) und Freude an Sex (Lebensqualität) wurden nur beantwortet, wenn der Patient unter Haarausfall litt bzw. sexuell aktiv war. Es werden hierzu keine Ergebnisse gezeigt, da die Antwortraten zu gering waren.</p> <p>f: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell</p>			
<p>DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23; EORTC QLQ-C30 : European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis bzw. Anzahl Responder; N: Anzahl Patienten; NE: Nicht bestimmbar; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der 2. Analyse des OS waren in der PD-L1 IC+ Population insgesamt 204 Todesfälle aufgetreten (94 [50,8 %] unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel und 110 [59,8 %] unter Placebo + nab-Paclitaxel). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,93]; $p = 0,0133$). Das Mortalitätsrisiko wurde somit um 29 % reduziert.

Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 25,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 18,0 Monate und wurde damit unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 7,0 Monate verlängert.

Zum Zeitpunkt der ergänzend dargestellten 1. Analyse des OS zeigten sich bereits ähnliche Ergebnisse. In der PD-L1 IC+ Population waren bis dahin insgesamt 152 Todesfälle aufgetreten (64 [34,6 %] unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel und 88 [47,8 %] unter Placebo + nab-Paclitaxel). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,45; 0,86]; $p = 0,0035$). Das Mortalitätsrisiko wurde somit um 38 % reduziert.

Das mediane OS betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 25,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 15,5 Monate und wurde damit unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 9,5 Monate verlängert.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse des PFS wurden insgesamt 295 PFS-Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen durch die Prüfer beobachtet. Dabei hatten weniger Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (138 [74,6 %]) ein Ereignis als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (157 [85,3 %]). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,78]; $p < 0,0001$).

Das mediane PFS betrug 7,5 Monate im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 5,0 Monate im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Damit wurde das PFS durch die Gabe von Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 2,5 Monate verlängert und das Progressionsrisiko um 38 % gesenkt.

Sowohl die Ergebnisse der ergänzenden Analyse des 2. Datenschnitts als auch die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalysen des durch das IRC bewerteten PFS bestätigten die Ergebnisse der Primäranalyse.

Tumoransprechen

Objektive Ansprechrate

Die in der Primäranalyse durch den Prüfarzt bewertete ORR betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 58,9 % (109 Patienten) und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 42,6 % (78 Patienten) und war unter der Therapie mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel statistisch signifikant höher als unter Placebo + nab-Paclitaxel. Das relative Risiko (RR) [95 %-KI] betrug 1,39 [1,14; 1,70] mit $p = 0,0014$.

Sowohl die Ergebnisse der ergänzenden Analyse des 2. Datenschnitts als auch die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalysen der durch das IRC bewerteten ORR bestätigten die Ergebnisse der Primäranalyse.

Dauer des objektiven Ansprechens

Die mediane DOR betrug zum Zeitpunkt der Primäranalyse im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 8,5 Monate und war damit 3,0 Monate länger als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm mit einem Median von 5,5 Monaten. Es lag ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu der mit Placebo + nab-Paclitaxel vor (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,39; 0,81]; $p = 0,0017$).

Sowohl die Ergebnisse der ergänzenden Analyse des 2. Datenschnitts als auch die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalysen der durch das IRC bewerteten DOR bestätigten die Ergebnisse der Primäranalyse.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für 7 der 8 Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23.

Lediglich für Schmerz zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,03; 1,76]; $p = 0,0312$). Es bestand bezüglich der Symptomskala Schmerz allerdings eine extrem unbalanzierte Ausgangslage zu Baseline: Die Patienten aus dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm hatten ein bedeutend niedrigeres Schmerzlevel zu Baseline als die Patienten aus dem Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Dies führte zu dem in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 beschriebenen Phänomen der „Regression zur Mitte“, welches möglicherweise die Ursache des negativen Effekts der Symptomskala Schmerz ist. Darüber hinaus zeigte sich, dass der beobachtete Unterschied keine Entsprechung bezüglich dem Auftreten mit Schmerz assoziierter unerwünschter Ereignisse findet. [76]

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte somit insgesamt nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik.

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS

Es zeigte sich bei der EQ-5D-VAS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Es zeigte sich weder für den globalen Gesundheitsstatus noch für die einzelnen Funktionsskalen/Items ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte somit nicht zu einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Verträglichkeit

Für 6 der 7 Hauptanalysen der Verträglichkeit (UE, UE Grad 3-4, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5 und SUE) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Verträglichkeit wurde somit für den Großteil der UE-Kategorien, insbesondere auch in den schweren und schwerwiegenden Kategorien, durch die Hinzugabe von Atezolizumab nicht verschlechtert und war für die Kombinationstherapie vergleichbar mit der Monotherapie im Vergleichsarm.

Einzig für den Behandlungsabbruch aufgrund UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 2,34 [1,24; 4,41]; p = 0,0068). Bei Betrachtung der Gründe für den Behandlungsabbruch zeigte sich in beiden Armen ein breites Spektrum an angegebenen Erkrankungen. Für keinen einzelnen PT lagen statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten der Kombinationstherapie aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel vor.

Für die ergänzenden Analysen der AESI zeigte sich lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel für die immunvermittelte Hypothyreose. Hierbei handelte es sich jedoch ausschließlich um Ereignisse vom Grad 1 und 2 und kein Patient brach die Therapie wegen einer Hypothyreose ab. Zudem sind Hypothyreosen in der Regel mit einer Hormonersatztherapie gut behandelbar. Dieses Ergebnis zeigt insgesamt, dass auch die Kombination aus der Immuntherapie mit Atezolizumab und einer Chemotherapie nicht zu einer relevanten Beeinträchtigung der Patienten durch immunvermittelte UE führt.

Insgesamt spiegelten sich diese beiden Nachteile bei der Verträglichkeit nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität wider, was für die palliative Behandlungssituation von hoher klinischer Relevanz ist. Auch für die EORTC QLQ-BR23 Symptomskala

Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigte sich kein Nachteil für die Kombination aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel.

Es wurden zudem keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.

Zusammenfassend zeigte sich v.a. im Hinblick darauf, dass hier eine Kombination aus Immunonkologikum und Chemotherapie mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen wird, ein insgesamt günstiges Sicherheitsprofil.

Subgruppenanalysen

In der Gesamtschau kann für keine der untersuchten Subgruppen von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen werden. Es ergibt sich keine Subgruppe, die konsistent Unterschiede in der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit aufweist. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht nach Subgruppen differenziert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-67: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme
IMpassion130 WO29522 NCT02425891 EudraCT No: 2014-005490-37 JPRN-JapicCTI- 163282	nein	ja	laufend	Beginn 06/2015 bis voraussichtlich 04/2020	A: Atezolizumab + nab- Paclitaxel vs. B: Placebo + nab- Paclitaxel
COLET WO29479 NCT02322814 EudraCT No: 2014-002230-32	nein	ja	laufend	Beginn 11/2014 bis voraussichtlich 04/2020	A: Cobimetinib + Paclitaxel vs. B: Placebo + Paclitaxel vs. C: Cobimetinib + Paclitaxel + Atezolizumab vs. D: Cobimetinib + nab- Paclitaxel + Atezolizumab
RIBBON-1 BO20094 NCT00262067 EudraCT No: 2006-000378-61	nein	ja	abgeschlossen	Beginn 12/2005 bis 01/2015	A: Bevacizumab + Chemotherapie (Docetaxel oder nab- Paclitaxel + FEC oder FAC oder EC oder AC + Capecitabine) vs. B: Placebo + Chemotherapie (s.o.)
AC: Doxorubicin, Cyclophosphamid EC: Epirubicin, Cyclophosphamid FAC: 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid FEC: 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-67 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle 4-67 haben den Stand vom 04.07.2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-67 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
IMpassion130 WO29522 NCT02425891 EudraCT No: 2014-005490-37 JPRN-JapicCTI-163282	A3
COLET WO29479 NCT02322814 EudraCT No: 2014-002230-32	A2
RIBBON-1 BO20094 NCT00262067 EudraCT No: 2006-000378-61	A2

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT für indirekte Vergleiche in der vorliegenden Indikation wurde am 04.07.2019 in allen beschriebenen Datenbanken durchgeführt. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A2 dokumentiert.

Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbliebenen 704 Treffer einem Screeningprozess unterzogen, in dem sie gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert wurden. Insgesamt 12 Treffer wurden im Volltext begutachtet und durch beide Reviewer als nicht relevant eingestuft.

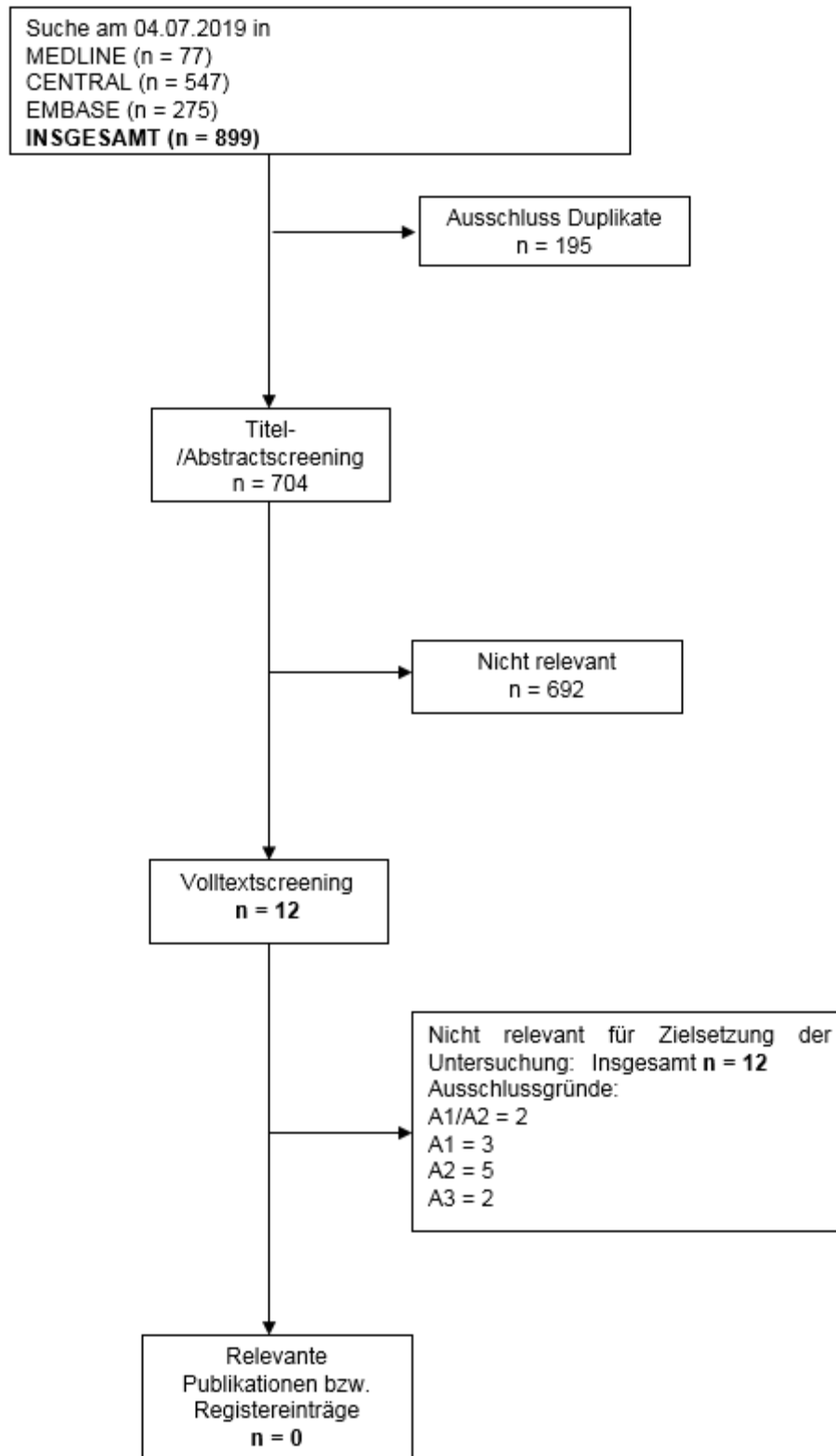


Abbildung 44: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

4.3.2.1.1.3 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 4-11) 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 4-69: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keine relevante Studie identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-69 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche zur Identifizierung von RCT für indirekte Vergleiche wurde am 16. bzw. 17.07.2019 in den Registern Clinicaltrials.gov, WHO-ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien.

Insgesamt wurde keine relevante Studie identifiziert, welche den Einschlusskriterien entspricht.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

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 4-70: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Keine relevante Studie identifiziert.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 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 Studienergebnisse.</p>						

Wie in Abschnitt 4.2.2 beschrieben, wurde eine Suche nach RCT für einen möglichen indirekten Vergleich gegenüber einer zugelassenen Therapieoption durchgeführt, da der in der für die Nutzenbewertung herangezogenen RCT IMpassion130 eingesetzte Komparator nab-Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist.

Im Rahmen dieser Suche über nab-Paclitaxel als Brückenkompator wurde nur eine Studie (CA024 (NCT00274456) [79]) in Studienregistern identifiziert, in der nab-Paclitaxel in dem in der IMpassion130 eingesetzten Dosierungsschema gegenüber einer zugelassenen und der zVT entsprechenden Therapieoption untersucht wurde. Aufgrund dieses Fundes wurden die 12 Treffer aus der bibliografischen Suche im Volltext gesichtet. Bei der Studie handelt es sich um eine RCT, die insgesamt 3 verschiedene Dosierungen von nab-Paclitaxel (300 mg/m²

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

KOF q3w, 150 mg/m² KOF q3/4w und 100 mg/m² KOF q3/4w) im Vergleich zum im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen und der zVT entsprechenden Docetaxel 100 mg/m² KOF q3w bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs in der Erstlinientherapie untersucht. Zu der Studie liegen jedoch keine Ergebnisse für die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Patienten mit TNBC vor, sondern nur für Patienten mit Brustkrebs insgesamt. Dies wurde auch vom Sponsor der Studie auf Nachfrage von Roche bestätigt. Daher wurde die Studie letztlich ausgeschlossen. Als Konsequenz konnte kein indirekter Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Docetaxel über nab-Paclitaxel als Brückenkompator mit den Studien IMpassion130 und CA024 durchgeführt werden.

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 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-72: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Nicht zutreffend.

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 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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.

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

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

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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 4-75: 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.

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

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

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

- 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 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-76: 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>

Nicht zutreffend.

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 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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 4-78: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Nicht zutreffend.

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.

4.3.2.3.2 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 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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.

4.3.2.3.3.2 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.

Nachfolgend wird die Aussagekraft der Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130 für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung von Studienqualität und Validität der herangezogenen Endpunkte dargestellt.

Ergebnissicherheit bei einer pivotalen Studie

Im Rahmen einer Nutzenbewertung wird für Aussagen mit der Qualität Beleg in der Regel gefordert, dass 2 voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechenden statistisch signifikanten Effekten vorliegen. Diese Situation ist für den vorliegenden Fall nicht gegeben. Die Studie IMpassion130 erfüllt auch nicht die gemäß dem IQWiG Methodenpapiers Version 5.0 vom 10.07.2017 gestellte Anforderung von mindestens 1.000 Patienten als Studienteilnehmer.

Im Folgenden wird geprüft, ob die IMpassion130 die Anforderungen der Richtlinie „CPMP: Points to consider on application with: 1. Meta-analyses; 2. one pivotal study“ erfüllt. [80] Diese Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)-Richtlinie wird wegen ihrer komplexen Anforderungen als relevant angesehen. Auf ihre Kriterien soll deshalb im Folgenden eingegangen werden. Dabei wird von einer Gleichgewichtung der Kriterien ausgegangen.

Interne Validität („Es sollte keine Anzeichen für mögliche Verzerrung geben“)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei der IMpassion130 um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte, verblindete klinische Studie handelt (Abschnitt 4.3.1.2.2 und Anhang 4-F). Darüber hinaus beinhaltet die Studie in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit patientenrelevante Endpunkte, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen (endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotential ist niedrig).

Externe Validität („Die Studienpopulation soll für eine Übertragung auf die zu behandelnde Population geeignet sein“)

Für die Bestimmung der externen Validität existiert kein ähnlich gut ausgearbeitetes Instrumentarium wie für die Bestimmung der internen Validität. [81] Insgesamt ist zu prüfen, ob die Therapieeffekte in der Zielpopulation ähnlich jenen in der Studienpopulation sind. Da es sich damit vor allem um den Bereich des fachlichen Ermessens handelt, wird die Frage wie folgt operationalisiert:

- i. Finden sich Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation durch die Studienpopulation? Können die Studienpatienten als eine zeitlich versetzte, aber inhaltlich repräsentative Gruppe aus der Zielpopulation gelten?
- ii. Finden sich Anhaltspunkte, die eine Effektmodifikation durch bestimmte Einflussfaktoren wahrscheinlich bzw. unwahrscheinlich machen?

Ad (i)

Die Studienpopulation der erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC ohne systemische Vorbehandlung der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung der IMpassion130 sind sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Therapierealität in Deutschland übertragbar. Eine ausführliche Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 in Bezug auf alle für wichtig erachteten Kovariablen dargelegt.

Ad (ii)

Eine Effektmodifikation ist aufgrund der Ergebnisse der Subgruppenanalysen unwahrscheinlich (Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

In der IMpassion130 wird ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 5 % für den ko-primären Endpunkt OS sowohl bei der 1. Analyse (Datenschnitt vom 17.04.2018) als auch bei der 2. Analyse (Datenschnitt vom 02.01.2019) deutlich unterschritten ($p = 0,0035$ bzw. $p = 0,0133$). Auch für den ko-primären Endpunkt PFS war dies sowohl für die Primäranalyse (Datenschnitt vom 17.04.2018) als auch für die ergänzend dargestellten Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 02.01.2019 der Fall (jeweils $p < 0,0001$).

Klinische Relevanz („Der Effekt muss groß genug sein, um klinisch relevant zu sein“)

Der Wirksamkeitseffekt ist für den betrachteten, unverzerrten, ko-primären Endpunkt OS klinisch relevant (Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1.1.1). Die statistisch signifikante Risikoreduktion um 29 % bei der 2. Analyse des OS stellt eine deutliche Verbesserung unter der Behandlung mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel dar.

Auch für den ko-primären Endpunkt PFS (Prüfarzt-bewertet) sowie das Tumoransprechen (ORR, DOR) zeigten sich klinisch relevante Vorteile unter der Behandlung mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel.

Datenqualität

Zur Sicherstellung der Datenqualität verweist Roche auf interne Standardarbeitsanweisungen (SOP = Standard Operating Procedures) sowie auf die strikte Befolgung der ICH. [82]

Die erfolgte Zulassung seitens FDA und EMA ist eine Bestätigung für die hohen Standards, die Roche bei der Datenqualität seiner Studien anlegt.

Interne Konsistenz („A. Ähnliche Effekte zeigen sich in verschiedenen vordefinierten Subgruppen, B. Alle relevanten Endpunkte haben ähnliche Ergebnisse“)

In der Gesamtschau kann für keine der vordefinierten Subgruppen bzw. Kategorien einer Subgruppe von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen werden. Es ergibt sich keine Subgruppe, die konsistent Unterschiede in der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit aufweist. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht nach Subgruppen differenziert. Subgruppenergebnisse werden in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 diskutiert.

Für die Wirksamkeitsendpunkte OS, PFS und das Tumoransprechen (ORR, DOR) liegen statistisch signifikante Vorteile für Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel in einem über alle Endpunkte vergleichbaren und konsistenten Ausmaß vor.

Die interne Konsistenz ist damit aufgrund der ähnlichen Effekte in verschiedenen vordefinierten Subgruppen sowie der ähnlichen Ergebnisse der relevanten Wirksamkeitsendpunkte gegeben.

Effekte der Studienzentren („Keines der Studienzentren soll die Gesamtergebnisse dominieren, weder hinsichtlich der Anzahl der Patienten noch hinsichtlich der Effektgröße“)

An der vorliegenden Studie waren nur kleine Zentren beteiligt: 168 Zentren rekrutierten weniger als 10 Patienten (Tabelle 4-10). Sind die Patientenzahlen pro Zentrum und Studienarm derart niedrig, dann sollten diese für die Analyse gepoolt werden, um die Varianz nicht übermäßig zu vergrößern. In dieser Studie wurden deshalb alle Zentren zu vordefinierten übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt. Somit ergaben sich die folgenden regionalen Einheiten: Europa, Nordamerika, Asien & Australien, Lateinamerika.

Hypothesen-Plausibilität („Die getestete Hypothese ist plausibel“)

Die Studie IMpassion130 ist eine aktiv kontrollierte Studie mit einer Überlegenheitshypothese zum Therapiestandard. Da in beiden Armen der Therapiestandard als Teil der Medikation eingesetzt wird, ist die medizinische Grundlage der Hypothese plausibel. Die Umsetzung in einer Überlegenheitsstudie gegenüber der Standardbehandlung ist hinsichtlich der Wirksamkeit des neuen Arzneimittels maximal fordernd. Damit ist auch die statistische Umsetzung der medizinischen Hypothese korrekt und plausibel.

Fazit

Insgesamt ergibt sich für die Ergebnissicherheit die Kategorie „Hinweis“.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Der therapeutische Bedarf für Patienten mit fortgeschrittenem TNBC ist extrem hoch:

TNBC ist ein hochaggressiver Brustkrebssubtyp mit einer deutlich schlechteren Prognose gegenüber anderen Brustkrebssubtypen (Abschnitt 3.2.2 in Modul 3 A). [83-85] Patienten mit fortgeschrittenem TNBC versterben im Median nach 10 bis 19 Monaten, selbst wenn sie eine Erstlinientherapie erhalten. [86-91] Seit Jahren konnte mit keiner neuen Therapieoption in dieser Indikation eine Verlängerung des Überlebens erreicht werden. Die hohen Mortalitätsraten haben sich in den letzten Jahren kaum verändert. Zudem sind keine Therapien spezifisch für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC oder von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen, zugelassen. Es stehen lediglich die für die Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses im Allgemeinen zugelassenen Wirkstoffe zur Verfügung, die individuell in Mono- oder Kombinationstherapien eingesetzt werden. Chemotherapien stellen dabei immer noch den etablierten Standard dar. [19, 20, 59, 60, 92] Die Einführung effektiver und gleichzeitig verträglicher, innovativer Behandlungsoptionen für Patienten in diesem spezifischen Anwendungsgebiet ist daher dringend geboten.

Mit der Kombination aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel steht nun erstmalig eine innovative, spezifische Therapieoption zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen, zur Verfügung.

Die Bewertung des Zusatznutzens dieser neuen Therapieoption basiert auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130, in welcher Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit nab-Paclitaxel verglichen wird. Nab-Paclitaxel ist für die Erstlinientherapie des metastasierten Brustkrebses zwar nicht zugelassen und wird in der IMpassion130 in einem Dosierungsschema eingesetzt, das von dem für die Zweitlinientherapie zugelassenen abweicht. Dennoch sieht Roche nab-Paclitaxel als eine adäquate Umsetzung der Taxan-hatigen zVT an, da nab-Paclitaxel im eingesetzten Dosierungsschema eine vergleichbare Wirksamkeit wie die zugelassenen Taxane Paclitaxel und Docetaxel aufweist, von Leitlinienempfehlungen umfasst ist und eine relevante Option im Versorgungsalltag darstellt (Abschnitt 3.1 in Modul 3 A).

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde sowohl auf Studienebene als auch für alle Endpunkte als niedrig eingeschätzt. Aufgrund der hinreichend großen Kongruenz zwischen der Studienpopulation der RCT IMpassion130 und dem Patientenkollektiv in Deutschland sowie der Behandlungsstandards in der Studie ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben (Abschnitt 4.3.1.2.1). Auf Basis der vorliegenden Evidenz ergibt sich eine hohe Aussagesicherheit der Ergebnisse und damit eine Belegstärke der Kategorie „Hinweis“ für den Zusatznutzen (Abschnitt 4.4.1).

In der folgenden Tabelle werden die Studienergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Verträglichkeit zusammengefasst und das daraus resultierende Ausmaß des Zusatznutzens dargestellt.

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

Tabelle 4-80: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität (Datenschnitt vom 02.01.2019)		
Gesamtüberleben (2. Analyse)		
OS	HR ^a : 0,71 [0,54; 0,93] p ^b = 0,0133 Median in Monaten: 25,0 [19,5; 30,7] vs. 18,0 [13,6; 20,1]	Erheblicher Zusatznutzen
Morbidität (Datenschnitt vom 17.04.2018)		
Progressionsfreies Überleben (Primäranalyse)		
PFS (Prüfarzt-bewertet)	HR ^a : 0,62 [0,49; 0,78] p ^b < 0,0001 Median in Monaten: 7,5 [6,7; 9,2] vs. 5,0 [3,8; 5,6]	Beträchtlicher Zusatznutzen
Tumoransprechen (Primäranalyse)		
ORR (Prüfarzt-bewertet)	RR ^c : 1,39 [1,14; 1,70] p ^d = 0,0014	Beträchtlicher Zusatznutzen
DOR (Prüfarzt-bewertet)	HR ^a : 0,56 [0,39; 0,81] p ^b = 0,0017 Median in Monaten: 8,5 [7,3; 9,7] vs. 5,5 [3,7; 7,1]	
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30		
Fatigue	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	Kein Zusatznutzen ^e
Übelkeit und Erbrechen	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Schmerz	HR ^a : 1,34 [1,03; 1,76] p ^b = 0,0312	
Dyspnoe	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Schlaflosigkeit	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Appetitverlust	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Verstopfung	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Diarrhoe	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	

Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23^f</i>		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	Kein Zusatznutzen
Symptome im Brustbereich	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Symptome im Armbereich	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
<i>Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS</i>		
Gesundheitszustand	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	Kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt vom 17.04.2018)		
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30</i>		
Globaler Gesundheitsstatus	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	Kein Zusatznutzen
Rollenfunktion	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Körperliche Funktion	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Emotionale Funktion	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Kognitive Funktion	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Soziale Funktion	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23^f</i>		
Körperbild	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	Kein Zusatznutzen
Zukunftsperspektive	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Sexuelle Aktivität	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Verträglichkeit (FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)		
Patienten mit UE	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	Kein Zusatznutzen ^h
Patienten mit UE Grad 3-4	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Patienten mit UE Grad 3	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Patienten mit UE Grad 4	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	

Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit UE Grad 5	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Patienten mit SUE	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	HR ^a : 2,34 [1,24; 4,41] p ^b = 0,0068	
<p>a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)</p> <p>b: Log-Rank-Test</p> <p>c: Log-binomiales Regressionsmodell</p> <p>d: Wald-Test</p> <p>e: Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3</p> <p>f: Die Fragen zu Haarausfall (Symptomatik) und Freude an Sex (Lebensqualität) wurden nur beantwortet, wenn der Patient unter Haarausfall litt bzw. sexuell aktiv war. Es werden hierzu keine Ergebnisse gezeigt und bewertet, da die Antwortraten zu gering waren.</p> <p>g: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell</p> <p>h: Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4</p> <p>DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23 ; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

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 sehr wichtiges Therapieziel. Ein Therapieziel, welches wie weiter oben bereits dargelegt, in den letzten Jahren durch andere Therapieoptionen beim TNBC nie erreicht worden ist. [19, 20]

Zum Zeitpunkt der 2. Analyse des OS waren in der PD-L1 IC+ Population insgesamt 204 Todesfälle aufgetreten (94 [50,8 %] unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel und 110 [59,8 %] unter Placebo + nab-Paclitaxel). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,93]; $p = 0,0133$). Das Mortalitätsrisiko wurde somit um 29 % reduziert.

Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 25,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 18,0 Monate und wurde damit unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 7,0 Monate verlängert.

Unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel zeigte sich für den Endpunkt OS bereits bei der 1. Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,45; 0,86]; $p = 0,0035$), d. h. eine Reduzierung des Mortalitätsrisikos um 38 %.

Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 25,0 Monate, im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 15,5 Monate und wurde somit unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 9,5 Monate verlängert.

Die Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zeigte damit eine bisher nie erreichte nachhaltige, sehr deutliche und klinisch hoch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Für das **Gesamtüberleben** ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt-bewertet, ko-primärer Endpunkt)

PFS (Prüfarzt-bewertet) war neben dem OS ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie. Die Verzögerung der Krankheitsprogression und damit eine Aufrechterhaltung des Gesundheitszustandes stellt in der palliativen Situation ein eigenständiges patientenrelevantes Therapieziel dar. Die EMA bewertet ein verlängertes progressionsfreies Überleben als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt. [9] Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) betrachtet das progressionsfreie Überleben ebenfalls als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. [13]

Bei den mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel behandelten Patienten zeigte sich in der Primäranalyse gegenüber den mit Placebo + nab-Paclitaxel behandelten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich des durch den Prüfarzt bewerteten PFS (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,78]; $p < 0,0001$).

Das mediane PFS wurde unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel klinisch relevant um 2,5 Monate auf insgesamt 7,5 Monate verlängert und das Progressionsrisiko um 38 % gesenkt.

Der statistische signifikante Unterschied bestätigte sich sowohl in der Analyse des IRC-bewerteten PFS als auch in der ergänzend dargestellten Analyse des PFS des 2. Datenschnitts.

Für das **progressionsfreie Überleben** ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel.

Tumoransprechen (Objektive Ansprechrates und Dauer des objektiven Ansprechens, Prüfarzt-bewertet)

Mit dem Ansprechen des Tumors auf die Behandlung wird unmittelbar die Veränderung der Tumorlast gemessen, d. h. über diesen Endpunkt wird die direkte Wirksamkeit der zu bewertenden Intervention ermittelt. [11] Das Ansprechen des Tumors auf die Therapie und insbesondere die Dauer des Ansprechens sind 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 potenziell zusätzlichen Nebenwirkungen aus.

Die ORR war unter der Therapie mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel statistisch signifikant höher als unter Placebo + nab-Paclitaxel. Das RR [95 %-KI] betrug 1,39 [1,14; 1,70]; $p = 0,0014$.

Sowohl die Ergebnisse der ergänzenden Analyse des 2. Datenschnitts als auch die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalysen der durch das IRC bewerteten ORR bestätigten die Ergebnisse der Primäranalyse.

Für die DOR zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,39; 0,81]; $p = 0,0017$). Die mediane DOR war dabei im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm mit 8,5 Monaten um 3,0 Monate länger als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm.

Sowohl die Ergebnisse der ergänzenden Analyse des 2. Datenschnitts als auch die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalysen der durch das IRC bewerteten DOR bestätigten die Ergebnisse der Primäranalyse.

Insgesamt zeigte sich damit eine klinisch relevante Verbesserung.

Für das **Tumoransprechen** ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Generell stellen bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar. Die anhand von validierten Patientenfragebögen erfasste Veränderung in der Symptomatik ist gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ein patientenrelevanter Therapieeffekt und gilt auch gemäß IQWiG-Methodenpapier und G-BA Verfahrensordnung

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

als patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität. [4, 5, 7] Die beiden zur Bewertung der Symptomatik verwendeten Messinstrumente sind validiert und wurden bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Mammakarzinom akzeptiert. [28-30, 93]

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik zeigten sich für 7 der 8 Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Lediglich für Schmerz zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,03; 1,76]; $p = 0,0312$). Es bestand bezüglich der Symptomskala Schmerz allerdings eine extrem unbalanzierte Ausgangslage zu Baseline: Die Patienten aus dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm hatten ein bedeutend niedrigeres Schmerzlevel zu Baseline als die Patienten aus dem Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Dies führte zu dem in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 beschriebenen Phänomen der „Regression zur Mitte“, welches möglicherweise die Ursache des negativen Effekts der Symptomskala Schmerz ist. Darüber hinaus zeigte sich, dass der beobachtete Unterschied keine Entsprechung bezüglich dem Auftreten mit Schmerz assoziierter unerwünschter Ereignisse findet. [76]

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte somit insgesamt nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik.

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS

Der Gesundheitszustand wurde mit der validierten visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D erfasst. Dieses anerkannte Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes kommt bei onkologischen Studien regelmäßig zum Einsatz. [41]

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Gesamtschau Morbidität

Insgesamt zeigt sich für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel ein deutlicher und klinisch relevanter Vorteil:

- ein beträchtlicher Zusatznutzen für das progressionsfreie Überleben, die objektive Ansprechrate und die Dauer des objektiven Ansprechens sowie
- keine Verschlechterung der Symptomatik und des Gesundheitszustands unter der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Direkt von Patienten berichtete Veränderungen des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sind, sofern mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst und operationalisiert, direkt patientenrelevante Effekte. [7, 10, 44, 45] Diese Anforderungen sind für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-BR23 erfüllt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten im palliativen Setting sollte durch eine zusätzliche Behandlung nicht verschlechtert werden, sondern erhalten bleiben. [23]

Es zeigte sich weder für den globalen Gesundheitsstatus noch für die einzelnen Funktionsskalen/Items ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Trotz der zusätzlichen Gabe von Atezolizumab wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität somit nicht verschlechtert, sondern aufrechterhalten.

Verträglichkeit

Für 6 der 7 Hauptanalysen der Verträglichkeit (UE, UE Grad 3-4, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5 und SUE) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Verträglichkeit wurde somit für den Großteil der UE-Kategorien, insbesondere auch in den schweren und schwerwiegenden Kategorien, durch die Hinzugabe von Atezolizumab nicht verschlechtert und war für die Kombinationstherapie vergleichbar mit der Monotherapie im Vergleichsarm.

Insbesondere im Hinblick darauf, dass hier eine Kombination aus Immunonkologikum und Chemotherapie mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen wird, zeigt dies ein insgesamt günstiges Sicherheitsprofil. Dieses wird durch die Ergebnisse der ergänzenden Analysen der UE nach PT und der AESI weiter bestätigt. Für keinen der PT zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten der Kombinationstherapie (Tabelle 4-85, Tabelle 4-86, Tabelle 4-87 in Anhang 4-G). Bei den AESI zeigte sich lediglich für die immunvermittelte Hypothyreose ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 5,90 [2,50; 13,94]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-89 in Anhang 4-G). Hierbei handelte es sich jedoch ausschließlich um Ereignisse vom Grad 1 und 2 und kein Patient brach die Therapie wegen einer Hypothyreose ab (Tabelle 4-87 und Tabelle 4-90 in Anhang 4-G). Zudem sind Hypothyreosen durch eine Hormonersatztherapie in der Regel gut behandelbar.

Unter den Hauptanalysen zeigte sich einzig für den Behandlungsabbruch aufgrund UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 2,34 [1,24; 4,41]; $p = 0,0068$).

Insgesamt spiegelten sich diese beiden Nachteile bei der Verträglichkeit nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität wider, was für die palliative Behandlungssituation von hoher klinischer Relevanz ist. Auch für die EORTC QLQ-BR23 Symptomskala

Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigte sich kein Nachteil für die Kombination aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel.

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte somit insgesamt nicht zu einer Verschlechterung der Verträglichkeit ausgenommen des Behandlungsabbruchs aufgrund UE.

Gesamtfazit

Für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, konnte unter der Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber einer Monochemotherapie mit nab-Paclitaxel eine nachhaltige und sehr deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens in einem bisher nicht erreichten Umfang um 7,0 Monate auf 25,0 Monate gezeigt werden. Die Krankheitsprogression wurde verzögert, das Tumoransprechen verbessert sowie die Dauer des Tumoransprechens wesentlich verlängert.

Damit steht gezielt für diese Patientenpopulation mit der Diagnose des hochaggressiven Brustkrebssubtyps TNBC mit schlechter Prognose, vergleichsweise jungem Alter, kurzem medianen Gesamtüberleben und schlechten Chancen auf eine erfolgreiche Therapie nun erstmalig eine völlig neue Therapieoption zur Verfügung, die eine Verlängerung des Gesamtüberlebens überhaupt, und zudem noch in diesem Ausmaß, ohne Verschlechterung der Lebensqualität bei insgesamt günstigem Sicherheitsprofil ermöglicht.

Insgesamt steht den Vorteilen beim Gesamtüberleben, beim progressionsfreien Überleben und beim Tumoransprechen sowie der aufrechterhaltenen Symptomatik und Lebensqualität lediglich der nachteilige Effekt für den Behandlungsabbruch aufgrund UE gegenüber. Dieser ist allerdings im Kontext mit dem für eine Therapie mit einer Kombination aus Immunonkologikum und Chemotherapie insgesamt günstigem Sicherheitsprofil und der nicht verschlechterten Symptomatik und Lebensqualität zu werten. Zusammenfassend überwiegen somit eindeutig die positiven Effekte, wobei insbesondere die beachtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens in einem Anwendungsgebiet, für das bislang noch keine spezifische Therapieoption zur Verfügung stand, hervorzuheben ist.

In der **Gesamtschau** ergibt sich vor dem Hintergrund der **Schwere der Erkrankung**, des **therapeutischen Bedarfs** sowie der **nachhaltigen und sehr deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens** ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel.

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 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) 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:

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- 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	Datenquellen
IMpassion130	Studienberichte [70, 71]
	Studienregistereinträge [63-69]
	Studienpublikation [62]
	FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate [72]
	Zusatzauswertungen [76]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung Atezolizumab, 2016-B-007. Stand: 30.06.2016. 2016.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Informelle Anfrage zur ZVT nach Modifizierung des Anwendungsgebietes von Atezolizumab (Tecentriq®) in Kombination mit nab-Paclitaxel. Stand: 04.10.2018. 2018.
3. Roche Registration GmbH. Tecentriq® 840 mg: Fachinformation [online]. Stand: 09.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 09.09.2019]. 2019.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 16.08.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1777/VerfO_2018-08-16_iK-2019-03-06.pdf [Zugriff: 02.08.2019]. 2018.
5. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist [online]. Stand: 04.05.2017. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> [Zugriff: 02.08.2019]. 2017.
6. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 6. Mai 2019 (BGBl. I S. 646) geändert worden ist [online]. Stand: 22.03.2019. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf [Zugriff: 02.08.2019]. 2019.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 [online]. Stand: 10.07.2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf> [Zugriff: 29.10.2018]. 2017.
8. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in

MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA 2006; 94(4): 451-5.

9. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4) [online]. Stand: 13.12.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf [Zugriff: 10.04.2015]. 2012.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80 Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie [online]. Stand: 21.11.2011. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2011.

11. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download> [Zugriff: 18.03.2019]. 2018.

12. Blumenthal, G. M., Karuri, S. W., Zhang, H., Zhang, L., Khozin, S. et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2015; 33(9): 1008-14.

13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online]. Stand: 26.11.2010. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf/view [Zugriff: 25.06.2019]. 2010.

14. 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. Journal of the National Cancer Institute 2000; 92(3): 205-16.

15. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European journal of cancer (Oxford, England: 1990) 2009; 45(2): 228-47.

16. Johnson, J. R., Williams, G., Pazdur, R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003; 21(7): 1404-11.

17. Saad, E. D., Katz, A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2009; 20(3): 460-4.

18. Sencan, O., Buyukcelik, A., Yalcin, B., Boruban, M. C., Akbulut, H. et al. The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *European journal of cancer care* 2008; 17(1): 26-32.

19. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. Stand: 01.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/pdf/index.pdf> [Zugriff: 22.05.2019]. 2018.

20. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.2 - August 2019. AWMF-Register-Nummer: 032-045OL [online]. Stand: 08.2019. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.2/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.2.pdf [Zugriff: 18.09.2019]. 2019.

21. 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 Economics Review* 2014; 4(1): 2.

22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß §35a SGB V: Vandetanib. IQWiG Bericht Nr. 134, veröffentlicht am 15. Juni 2012, Vorgangsnummer 2012-03-15-D-030 [online]. Stand: 05.07.2012. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/vandetanib/vandetanib-dgho-stellungnahme-20120705.pdf> [Zugriff: 19.03.2019]. 2012.

23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Band 2 – Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. [online]. Stand: 08.2013. URL: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf. 2013.

24. Modi, S., Panageas, K. S., Duck, E. T., Bach, A., Weinstock, N. et al. Prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life, and expenditures among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002; 20(17): 3665-73.
25. Shin, D. B., Bang, S. M., Park, S. H., Kang, H. G., Jue, J. I. et al. Correlation of quality of life with tumor response in patients receiving palliative chemotherapy for advanced gastrointestinal tumors. *Medical oncology* 2008; 25(1): 81-7.
26. Victorson, D., Soni, M., Cella, D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer* 2006; 106(3): 494-504.
27. Wu, Y. L., Fukuoka, M., Mok, T. S., Saijo, N., Thongprasert, S. et al. Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line gefitinib: post hoc analyses from the IPASS study. *Lung Cancer* 2013; 81(2): 280-7.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 22.01.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3085/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_TrG.pdf [Zugriff: 17.11.2017]. 2015.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib [online]. Stand: 18.05.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf [Zugriff: 17.11.2017]. 2017.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 567 Ribociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. Stand: 13.12.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2079/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib-D-307.pdf [Zugriff: 23.01.2018]. 2017.
31. King, M. T. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Quality of Life Research* 1996; 5(6): 555-67.

32. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B., Pater, J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998; 16(1): 139-44.

33. Ousmen, A., Conroy, T., Guillemin, F., Velten, M., Jolly, D. et al. Impact of the occurrence of a response shift on the determination of the minimal important difference in a health-related quality of life score over time. *Health and quality of life outcomes* 2016; 14(1): 167.

34. Osoba, D., Bezjak, A., Brundage, M., Zee, B., Tu, D. et al. Analysis and interpretation of health-related quality-of-life data from clinical trials: basic approach of The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2005; 41(2): 280-7.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) [online]. Stand: 20.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3623/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_BAnz.pdf [Zugriff: 14.03.2019]. 2018.

36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf) [online]. Stand: 22.03.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395_TrG.pdf [Zugriff: 02.04.2019]. 2019.

37. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85(5): 365-76.

38. 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. EORTC Quality of Life Group. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2000; 36(14): 1796-807.

39. Fayers, P. M., Aaronson, N. K., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D. on behalf of the EORTC quality of life group. The EORTC QLQ-C30 scoring manual (3rd Edition) [online]. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf> [Zugriff: 19.03.2019]. 2001.

40. Sprangers, M. A., Groenvold, M., Arraras, J. I., Franklin, J., te Velde, A. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1996; 14(10): 2756-68.
41. Pickard, A. S., Wilke, C. T., Lin, H.-W., Lloyd, A. Health Utilities Using the EQ-5D in Studies of Cancer. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(5): 365-384.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 20.10.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4021/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_TrG.pdf [Zugriff: 14.03.2019]. 2016.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib [online]. Stand: 18.05.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_BAnz.pdf [Zugriff: 26.07.2018]. 2017.
44. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health-Related Quality of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products (EMA/CHMP/EWP/139391/2004) [online]. Stand: 27.07.2005. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf [Zugriff: 26.06.2019]. 2005.
45. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. [online]. Stand: 12.2009. URL: <https://www.fda.gov/media/77832/download> [Zugriff: 26.06.2019]. 2009.
46. Montazeri, A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *Journal of experimental & clinical cancer research* : CR 2008; 27: 32.
47. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 [online]. Stand: 14.06.2010. URL: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2010.

48. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Ausgabe [online]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 12.06.2019]. 2017.
49. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 7: Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics (CPMP/ICH/379/95) [online]. Stand: 03.1994. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf [Zugriff: 14.03.2019]. 1994.
50. European Medicines Agency (EMA). Committee for Human Medicinal Products (CPMP). Adequacy of guidance on the Elderly regarding Medicinal Products for human use (EMA/498920/2006) [online]. Stand: 14.12.2006. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500049541.pdf [Zugriff: 14.03.2019]. 2006.
51. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Questions and Answers [online]. Stand: 02.2012. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/UCM189544.pdf> [Zugriff: 14.03.2019]. 2012.
52. The International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Final Concept Paper. E7(R1): Studies in Support of Special Populations: Geriatrics [online]. Stand: 23.10.2008. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Q_As/E7R1_Final_Concept_Paper.pdf [Zugriff: 14.03.2019]. 2008.
53. Beslija, S., Bonnetterre, J., Burstein, H. J., Cocquyt, V., Gnant, M. et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology 2009; 20(11): 1771-85.
54. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology* 1982; 5(6): 649-55.
55. Arpino, G., Milano, M., De Placido, S. Features of aggressive breast cancer. *The Breast* : official journal of the European Society of Mastology 2015; 24(5): 594-600.

56. Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Castiglione, M. Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women: patterns and prognoses. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1988; 6(1): 89-97.

57. Clark, G. M., Sledge, G. W., Jr., Osborne, C. K., McGuire, W. L. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1987; 5(1): 55-61.

58. Sherry, M. M., Greco, F. A., Johnson, D. H., Hainsworth, J. D. Metastatic breast cancer confined to the skeletal system. An indolent disease. *The American journal of medicine* 1986; 81(3): 381-6.

59. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [online]. Stand: 18.03.2019. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf [Zugriff: 11.06.2019]. 2019.

60. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 1.2019 [online]. Stand: 14.03.2019. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [Zugriff: 12.06.2019]. 2019.

61. Gonzalez-Angulo, A. M., Morales-Vasquez, F., Hortobagyi, G. N. Overview of Resistance to Systemic Therapy in Patients with Breast Cancer. In: Yu, D., Hung, M.-C., editors.: *Breast Cancer Chemosensitivity*. Springer New York. New York, NY. 2007: 1-22.

62. Schmid, P., Adams, S., Rugo, H. S., Schneeweiss, A., Barrios, C. H. et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2018; 379(22): 2108-2121.

63. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Clinicaltrials.gov: NCT02425891. 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) [online]. Stand: 22.05.2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01505976/full> [Zugriff: 03.07.2019]. 2019.

64. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: EUCTR2014-005490-37-BE. A trial of MPDL3280A and nab-Paclitaxel in metastatic triple negative breast cancer [online]. Stand: 12.2018. URL:

<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01864932/full> [Zugriff: 03.07.2019]. 2018.

65. F. Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT02425891. 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) [online]. Stand: 22.05.2019. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425891> [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.

66. F. Hoffmann-La Roche Ltd. ICTRP: EUCTR2014-005490-37-DE. A Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Study Of MPD13280A (anti-PD-L1 Antibody) In Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel For Patients With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 09.2018. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005490-37-DE> [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.

67. Chugai Pharmaceutical Co Ltd. ICTRP: JPRN-JapicCTI-163282. A PHASE III MULTICENTER,RANDOMIZED,PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB(ANTI-PD-L1 ANTIBODY)IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL COMPARED WITH PLACEBO WITH NAB-PACLITAXEL FOR PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER [online]. Stand: 06.2019. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163282> [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.

68. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU-CTR: 2014-005490-37. A Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Nab-Paclitaxel Compared with Placebo with Nab-Paclitaxel for Patients with Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005490-37 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.

69. F. Hoffmann-La Roche Ltd. PharmNet.Bund: 2014-005490-37. A Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Study Of Atezolizumab (anti-PD-L1 Antibody) In Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel For Patients With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.

70. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report WO29522 (IMpassion130): 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. Report No. 1085705, August 2018. Stand: 29.08.2018. 2018.

71. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Update Clinical Study Report – Study WO29522, (IMpassion130). 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. Second Interim Analysis of Overall Survival. Report No. 1092074, February 2019. Stand: 02.2019. 2019.

72. F. Hoffmann-La Roche Ltd. 90-DAY SAFETY UPDATE FOR TECENTRIQ (ATEZOLIZUMAB) DECEMBER 2018. Study WO29522, (IMpassion130). Stand: 12.2018. 2018.

73. Schrodi, S., Eckel, R., Hölzel, D., Schubert-Fritschle, G., Engel, J. Outcome von Mammakarzinom-Patientinnen in Abhängigkeit von molekularen Subtypen, definiert anhand von Surrogatparametern – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Krebsregisterdaten. Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie 2017; 14(02): A127.

74. iOMEDICO AG Tumorregister Mammakarzinom. Zusatzauswertung zur Zwischenauswertung 2018: Triple-negatives Mammakarzinom – Ergänzende Patientencharakteristika. Stand: 31.10.2018. 2018.

75. Medizinische Marktforschung Dortmund GmbH (MMF). Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms Herbst 2018. Zusatzauswertung Patientenstruktur für den Bereich mTNBC 1st line (Wellen Q2/2017, Q4/2017, Q2/2018 und Q4/2018). 2018.

76. Roche. Zusätzliche Analysen der Studie IMpassion130. 2019.

77. Hinz, A., Singer, S., Brähler, 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 oncologica 2014; 53(7): 958-65.

78. van Reenen, M., Janssen, B. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument Version 2.1. April 2015 [online]. Stand: 04.2015. URL: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf [Zugriff: 16.05.2019]. 2015.

79. Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial Comparing ABI-007 (Abraxane®, Nab®-Paclitaxel) to Taxotere in First Line Therapy of Patients With Stage IV Breast Cancer [online]. Stand: 16.12.2016. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274456> [Zugriff: 16.05.2019]. 2016.

80. European Medicines Agency (EMA). Committee For Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points To Consider On Application with 1. Meta-analyses; 2. One Pivotal Study (CHMP/EWP/2330/99) [online]. Stand: 31.05.2001. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf [Zugriff: 15.03.2019]. 2001.
81. Windeler, J. External Validity. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 2008; 102(4): 253-260.
82. The International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Guideline integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2) [online]. Stand: 09.11.2016. URL: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4_2016_1109.pdf [Zugriff: 15.03.2019]. 2016.
83. Anders, C. K., Abramson, V., Tan, T., Dent, R. The Evolution of Triple-Negative Breast Cancer: From Biology to Novel Therapeutics. American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting 2016; 35: 34-42.
84. Sharma, P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. The oncologist 2016; 21(9): 1050-62.
85. Pal, S. K., Childs, B. H., Pegram, M. Triple negative breast cancer: unmet medical needs. Breast cancer research and treatment 2011; 125(3): 627-636.
86. Bonotto, M., Gerratana, L., Poletto, E., Driol, P., Giangreco, M. et al. Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario. The oncologist 2014; 19(6): 608-15.
87. Gobbi, E., Ezzalfani, M., Dieras, V., Bachelot, T., Brain, E. et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. European journal of cancer (Oxford, England: 1990) 2018; 96: 17-24.
88. Kassam, F., Enright, K., Dent, R., Dranitsaris, G., Myers, J. et al. Survival Outcomes for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Implications for Clinical Practice and Trial Design. Clinical Breast Cancer 2009; 9(1): 29-33.

89. Li, X., Yang, J., Peng, L., Sahin, A. A., Huo, L. et al. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2017; 161(2): 279-287.
90. Miles, D. W., Diéras, V., Cortés, J., Duenne, A. A., Yi, J. et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2013; 24(11): 2773-80.
91. Yardley, D. A., Coleman, R., Conte, P., Cortes, J., Brufsky, A. et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2018; 29(8): 1763-1770.
92. Cardoso, F., Senkus, E., Costa, A., Papadopoulos, E., Aapro, M. et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2018; 29(8): 1634-1657.
93. Teckle, P., Peacock, S., McTaggart-Cowan, H., van der Hoek, K., Chia, S. et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health and quality of life outcomes* 2011; 9: 106.
94. Wolff, A. C., Hammond, M. E., Hicks, D. G., Dowsett, M., McShane, L. M. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2014; 138(2): 241-56.
95. Janssen, M. F., Pickard, A. S., Golicki, D., Gudex, C., Niewada, M. et al. Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study. *Quality of Life Research* 2013; 22(7): 1717-27.
96. Herdman, M., Gudex, C., Lloyd, A., Janssen, M., Kind, P. et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of Life Research* 2011; 20(10): 1727-36.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
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

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	03.07.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	tecentriq*	19
S2	atezolizumab*	693
S3	MPDL3280a	38
S4	“MPDL 3280a”	3
S5	MPDL-3280a	3
S6	RG-7446	0
S7	RG7446	1
S8	“RG 7446”	0
S9	ro5541267	0
S10	“ro 5541267”	0
S11	ro-5541267	0
S12	1422185-06-5	0
S13	1380723-44-3	0
S14	52CMI0WC3Y	239
S15	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14	716
S16	ti(breast OR mamma*) OR pub(breast OR mamma*) OR ab(breast OR mamma*)	765.946
S17	ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	3.179.618
S18	MESH.EXACT.EXPLODE("Breast Neoplasms")	278.693
S19	MESH.EXACT.EXPLODE("Breast") AND MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	26.229
S20	S16 AND S17	386.275
S21	ti(TNBC) OR pub(TNBC) OR ab(TNBC)	4.371
S22	S20 OR S18 OR S19 OR S21	436.143
S23	S22 AND S15	52
S24	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	484.906

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

Datenbankname	MEDLINE [®]	
Suchoberfläche	ProQuest [®] Dialog [®]	
Datum der Suche	03.07.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S25	ti,ab,su(randomized)	632.531
S26	ti,ab,su(placebo)	219.378
S27	S24 OR S25 OR S26	893.124
S28	S27 AND S23	4

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

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	03.07.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Suche der Intervention in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“ a: Wortvariationen wurden gesucht	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(tecentriq*) ^a	41
#2	atezolizumab* ^a	476
#3	MPDL3280a ^a	95
#4	"MPDL 3280a" ^a	6
#5	MPDL-3280a ^a	6
#6	RG-7446 ^a	3
#7	RG7446 ^a	5
#8	"RG 7446" ^a	3
#9	ro5541267 ^a	62
#10	"ro 5541267" ^a	0
#11	ro-5541267 ^a	0
#12	"1422185-06-5" ^a	0
#13	"1380723-44-3" ^a	16
#14	52CMI0WC3Y ^a	0
#15	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 ^a	487
#16	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	11.712
#17	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw ^a	199.756
#18	(breast):ti,ab,kw or (mamma*):ti,ab,kw ^a	46.600
#19	#17 and #18 ^a	35.983
#20	MeSH descriptor: [Breast] explode all trees	702
#21	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	70.692
#22	#20 and #21 ^a	316
#23	(TNBC):ti,ab,kw ^a	581
#24	#16 or #19 or #22 or #23 ^a	35.991
#25	#15 and #24 ^a	78
#26	#15 and #24 in Trials ^a	78

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

Datenbankname	Embase®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	03.07.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	tecentriq*	190
S2	atezolizumab*	3.226
S3	MPDL3280a	161
S4	("MPDL 3280a")	484
S5	MPDL-3280a	484
S6	RG-7446	32
S7	RG7446	3
S8	("RG 7446")	32
S9	ro5541267	0
S10	("ro 5541267")	2
S11	ro-5541267	2
S12	1422185-06-5	0
S13	1380723-44-3	3.005
S14	52CMI0WC3Y	0
S15	S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	3.539
S16	(ti(breast OR mamma*) OR pub(breast OR mamma*) OR ab(breast OR mamma*))	995.576
S17	(ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*))	4.440.835
S18	(EMB.EXACT.EXPLODE("breast cancer"))	461.581
S19	(EMB.EXACT.EXPLODE("breast") AND EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm"))	121.037
S20	S17 AND S16	553.520
S21	(ti(TNBC) OR pub(TNBC) OR ab(TNBC))	9.575
S22	S21 OR S20 OR S19 OR S18	643.725
S23	S22 AND S15	499
S24	ti,ab(random*)	1.434.563
S25	ti,ab,su(placebo*)	445.442
S26	(ti,ab(double p/0 blind*))	204.186

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

Datenbankname	Embase®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	03.07.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S27	S26 OR S25 OR S24	1.695.567
S28	S27 AND S23	110

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	04.07.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	Abraxane*	255
S2	Nab-Paclitaxel*	1.026
S3	“Nab Paclitaxel”	1.025
S4	“Albumin-bound paclitaxel”	821
S5	“Albumin Bound Paclitaxel”	821
S6	“Paclitaxel Albumin-stabilized Nanoparticle Formulation”	0
S7	“nanoparticle paclitaxel”	54
S8	“Protein-bound paclitaxel”	6
S9	“Protein bound paclitaxel”	6
S10	ABI-007	42
S11	“ABI 007”	42
S12	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11	1.473
S13	ti(breast OR mamma*) OR pub(breast OR mamma*) OR ab(breast OR mamma*)	766.045
S14	ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	3.180.093
S15	MESH.EXACT.EXPLODE("Breast Neoplasms")	278.746
S16	MESH.EXACT.EXPLODE("Breast") AND MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	26.236
S17	S13 AND S14	386.338
S18	ti(TNBC) OR pub(TNBC) OR ab(TNBC)	4.371
S19	S15 OR S16 OR S17 OR S18	436.223
S20	S19 AND S12	445
S21	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	484.952
S22	ti,ab,su(randomized)	632.640
S23	ti,ab,su(placebo)	219.398
S24	S21 OR S22 OR S23	893.253
S25	S24 AND S20	77

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	04.07.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Suche der Intervention in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Abraxane*	149
2	Nab-Paclitaxel*	880
3	“Nab Paclitaxel”	905
4	“Albumin-bound paclitaxel”	1.020
5	“Albumin Bound Paclitaxel”	1.020
6	“Paclitaxel Albumin-stabilized Nanoparticle Formulation”	8
7	“nanoparticle paclitaxel”	24
8	“Protein-bound paclitaxel”	0
9	“Protein bound paclitaxel”	0
10	ABI-007	30
11	“ABI 007”	30
12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	1.833
13	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	11.712
14	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw	199.756
15	(breast):ti,ab,kw or (mamma*):ti,ab,kw	46.600
16	#14 and #15	35.983
17	MeSH descriptor: [Breast] explode all trees	702
18	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	70.692
19	#17 and #18	316
20	(TNBC):ti,ab,kw	581
21	#13 or #16 or #19 or #20	35.991
22	#12 and #21	549
23	#12 and #21 in „trials“	547
*word variations have been searched		

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

Datenbankname	Embase [®]	
Suchoberfläche	ProQuest [®] Dialog [®]	
Datum der Suche	04.07.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	Abraxane*	1.582
S2	Nab-Paclitaxel*	2.685
S3	“Nab Paclitaxel”	2.684
S4	“Albumin-bound paclitaxel”	709
S5	“Albumin Bound Paclitaxel”	709
S6	“Paclitaxel Albumin-stabilized Nanoparticle Formulation”	2
S7	“nanoparticle paclitaxel”	124
S8	“Protein-bound paclitaxel”	15
S9	“Protein bound paclitaxel”	15
S10	ABI-007	233
S11	“ABI 007”	233
S12	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11	4.425
S13	ti(breast OR mamma*) OR pub(breast OR mamma*) OR ab(breast OR mamma*)	995.659
S14	ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	4.441.236
S15	EMB.EXACT.EXPLODE("breast cancer")	461.632
S16	EMB.EXACT.EXPLODE("breast") AND EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	121.035
S17	S13 AND S14	553.563
S18	ti(TNBC) OR pub(TNBC) OR ab(TNBC)	9.575
S19	S17 OR S15 OR S16 OR S18	643.787
S20	ti,ab(random*)	1.434.721
S21	ti,ab,su(placebo*)	445.481
S22	ti,ab(double p/0 blind*)	204.201

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

Datenbankname	Embase [®]	
Suchoberfläche	ProQuest [®] Dialog [®]	
Datum der Suche	04.07.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S23	S20 OR S21 OR S22	1.695.745
S24	S12 AND S19 AND S23	275

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov ; Basis Search	
Datum der Suche	16.07.2019	
Probesuche	Suchbegriffe [Basic Search]	Treffer
	(tecentriq) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	57
	(atezolizumab) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	57
	(MPDL3280a) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	57
	("MPDL 3280a") [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	57
	(MPDL-3280a) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	57
	(RG-7446) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	57
	(RG7446) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	57
	("RG 7446") [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	57
	(ro5541267) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	8
	(ro-5541267) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	8
	("ro 5541267") [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	8
	(1422185-06-5) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	0
	(1380723-44-3) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	0
	(52CMI0WC3Y) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	0
(ATZ) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	1	
Finale Suchstrategie	(tecentriq OR atezolizumab OR MPDL3280a OR "MPDL 3280a" OR MPDL-3280a OR RG-7446 OR RG7446 OR "RG 7446" OR ro5541267 OR ro-5541267 OR "ro 5541267" OR ATZ) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	58

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

Studienregister	ICTRP	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	16.07.2019	
Probesuche	Suchbegriffe	Treffer
1	(tecentriq) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	Einträge 63 für 16 Studien
2	(atezolizumab) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	Einträge 124 für 65 Studien
3	(MPDL3280a) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	Einträge 72 für 19 Studien
4	(MPDL 3280a) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	Einträge 0 für 0 Studien
5	(MPDL-3280a) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	Einträge 0 für 0 Studien
6	(RG-7446) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	Einträge 0 für 0 Studien
7	(RG7446) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	Einträge 2 für 1 Studien
8	(RG 7446) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	Einträge 0 für 0 Studien
9	(ro5541267) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	Einträge 72 für 18 Studien
10	(ro-5541267) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	Einträge 0 für 0 Studien
11	(ro 5541267) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	Einträge 0 für 0 Studien
12	(1422185-06-5) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	Einträge 0 für 0 Studien

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

Studienregister	ICTRP	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	16.07.2019	
13	(1380723-44-3) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	Einträge 28 für 8 Studien
14	(52CMI0WC3Y) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	Einträge 0 für 0 Studien
15	(ATZ) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	Einträge 3 für 3 Studien
Finale Suchstrategie	tecentriq OR atezolizumab OR MPDL3280a OR MPDL-3280a OR RG7446 OR ro5541267 OR 1380723-44-3 OR ATZ [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	Einträge 130 für 70 Studien
Treffer	Treffer: 70 Duplikate: 4 Verbleibende Treffer: 66	

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

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	
Datum der Suche	16.07.2019	
Probesuche	Suchbegriffe	Treffer
1	tecentriq AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	25
2	atezolizumab AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	28
3	MPDL3280a AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	17
4	“MPDL 3280a” AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	0
5	MPDL-3280a AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	0
6	RG-7446 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	0
7	RG7446 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	0
8	“RG 7446” AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	0
9	ro5541267 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	18
10	ro-5541267 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	0
11	“ro 5541267” AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	0
12	1422185-06-5 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	0
13	1380723-44-3 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	13
14	52CMI0WC3Y AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	0
15	ATZ AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	1
Finale Suchstrategie	(tecentriq OR atezolizumab OR MPDL3280a OR ro5541267 OR 1380723-44-3 OR ATZ) AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	28

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	16.07.2019
Suchstrategie	<p>Suche in „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“: Suche A: tecentriq ODER atezolizumab ODER MPDL3280a Suche B: MPDL-3280a ODER RG-7446 ODER RG7446 Suche C: ro5541267 ODER ro-5541267 ODER 52CMI0WC3Y Suche D: MPDL 3280a ODER RG 7446 ODER ro 5541267 Suche E: ATZ</p> <p>Suche in „CAS-Number“, „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“: Suche F: 1422185-06-5 ODER 1380723-44-3</p>
Treffer	<p>Treffer Suche A: 62 Treffer Suche B: 0 Treffer Suche C: 54 Treffer Suche D: 0 Treffer Suche E: 1 Treffer Suche F: 14 Summe: 131 Duplikate: 68 Verbleibende Treffer: 63</p>

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov Basis Search
Datum der Suche	16.07.2019
Suchfilter	Study type: Interventional Studies (Clinical Trials) Phase: Phase 2, Phase 3, Phase 4
Suchstrategie	(Abraxane OR nab-Paclitaxel OR “nab Paclitaxel” OR ABI-007 OR “ABI 007” OR “Albumin Bound Paclitaxel” OR “Albumin-Bound Paclitaxel” OR “Protein Bound Paclitaxel” OR “Protein-Bound Paclitaxel”) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]
Treffer	633

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	17.07.2019
Suchstrategie	(Abraxane OR nab-Paclitaxel OR “nab Paclitaxel” OR ABI-007 OR “ABI 007” OR “Albumin Bound Paclitaxel” OR “Albumin-Bound Paclitaxel” OR “Protein Bound Paclitaxel” OR “Protein-Bound Paclitaxel”) [Intervention] AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma) [Condition]
Treffer	Treffer Suche: 324 records in 249 trials Duplikate: 20 Verbleibende Treffer: 229

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	16.07.2019
Suchstrategie	(Abraxane OR nab-Paclitaxel OR “nab Paclitaxel” OR ABI-007 OR “ABI 007” OR “Albumin Bound Paclitaxel” OR “Albumin-Bound Paclitaxel” OR “Protein Bound Paclitaxel” OR “Protein-Bound Paclitaxel”) AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)
Treffer	43

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

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	16.07.2019
Suchstrategie	Suche in „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“: Suche A: Abraxane ODER nab-Paclitaxel ODER nab Paclitaxel Suche B: ABI-007 ODER ABI 007 ODER “Albumin Bound Paclitaxel” Suche C: “Albumin-Bound Paclitaxel” ODER “Protein Bound Paclitaxel” ODER “Protein-Bound Paclitaxel”
Treffer	Treffer Suche A: 48 Treffer Suche B: 6 Treffer Suche C: 2 Summe: 56 Duplikate: 8 Verbleibende Treffer: 48

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund siehe Tabelle 4-8
1	Aapro, M., Tjulandin, S., Bhar, P., Gradishar, W. Weekly nab-paclitaxel is safe and effective in ≥ 65 years old patients with metastatic breast cancer: a post-hoc analysis. Breast (Edinburgh, Scotland) 2011; 20(5): 468-74.	A1/A2
2	Alba, E., Ciruelos, E., López, R., López-Vega, J. M., Lluch, A. et al. Cost-utility analysis of nanoparticle albumin-bound paclitaxel versus paclitaxel in monotherapy in pretreated metastatic breast cancer in Spain. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research 2013; 13(3): 381 -391.	A2
3	Ciruelos, E., Apellániz-Ruiz, M., Cantos, B., Martínez-Jáñez, N., Bueno-Muiño, C. et al. A Pilot, Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial Comparing the Neurotoxicity of Three Dose Regimens of Nab-Paclitaxel to That of Solvent-Based Paclitaxel as the First-Line Treatment for Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2-Negative Metastatic Breast Cancer. The oncologist 2019.	A3
4	Cortes, J., Pérez-García, J., Whiting, S., Wan, Y., Solem, C. et al. Quality-Adjusted Survival With nab-Paclitaxel Versus Standard Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer: a Q-TWiST Analysis. Clinical breast cancer 2018; 18(5): e919 -e926.	A2
5	Gradishar, W. J., Krasnojon, D., Cheporov, S., Makhson, A. N., Manikhas, G. M. et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2009; 27(22): 3611-9.	A1
6	Gradishar, W. J., Krasnojon, D., Cheporov, S., Makhson, A. N., Manikhas, G. M. et al. Phase II trial of nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: final analysis of overall survival. Clinical breast cancer 2012; 12(5): 313-21.	A1
7	Gradishar, W. J., Tjulandin, S., Davidson, N., Shaw, H., Desai, N. et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2005; 23(31): 7794-803.	A2
8	Guan, Z.-Z., Li, Q. L., Feng, F., Jiang, Z., Shen, Z. et al. Superior efficacy of a cremophor-free albumin-bound paclitaxel compared with solvent-based paclitaxel in chinese patients with metastatic breast cancer. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2009; 5(3): 165-174.	A2
9	Hong, Y., Chen, X., Li, N., Lin, L., Li, C. et al. Clinical efficacy and safety of abraxane in treatment of metastatic breast cancer. Chinese Journal of Clinical Oncology 2012; 39(6): 352-354.	A2
10	NCT00274456. Phase II Trial Comparing ABI-007 (Abraxane®, Nab®-Paclitaxel) to Taxotere in First Line Therapy of Patients With Stage IV Breast Cancer. Stand: 12.2016 URL: https://clinicaltrials.gov/show/nct00274456 . 2016.	A1
11	NCT01763710. Neurotoxicity Characterization Study of Nab-paclitaxel Versus Conventional Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer. Stand: 03.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/nct01763710 2016.	A3

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund siehe Tabelle 4-8
12	O'Shaughnessy, J., Gradishar, W. J., Bhar, P., Iglesias, J. Nab-paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors: a retrospective analysis. Breast cancer research and treatment 2013; 138(3): 829-37.	A1/A2

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl (exkl. Duplikate)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-13)
ClinicalTrials.gov	58	57	1
ICTRP	66	64	2
EU-CTR	28	27	1
PharmNet.Bund	63	62	1
Summe	$\Sigma=215$	$\Sigma=210$	$\Sigma=5$

Liste ausgeschlossener Registereinträge aus Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
[1]	NCT01898117	ClinicalTrials.gov: NCT01898117. Triple-B Study; Carboplatin-cyclophosphamide Versus Paclitaxel With or Without Atezolizumab as First-line Treatment in Advanced Triple Negative Breast Cancer (Triple-B) [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898117 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[2]	NCT02276300	ClinicalTrials.gov: NCT02276300. HER2-Peptide Vaccination of Patients With Solid Tumors (HER2) [online]. Stand: 03.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276300 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[3]	NCT02299999	ClinicalTrials.gov: NCT02299999. SAFIR02_Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer (SAFIR02_Breast) [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299999 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[4]	NCT02322814	ClinicalTrials.gov: NCT02322814. A Study of Cobimetinib Plus Paclitaxel, Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Paclitaxel, or Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel as Initial Treatment for Participants With Triple-Negative Breast Cancer That Has Spread [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02322814 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[5]	NCT02403271	ClinicalTrials.gov: NCT02403271. A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403271 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[6]	NCT02530489	ClinicalTrials.gov: NCT02530489. Nab-Paclitaxel and Atezolizumab Before Surgery in Treating Patients With Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530489 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[7]	NCT02543645	ClinicalTrials.gov: NCT02543645. A Study of Varlilumab and Atezolizumab in Patients With Advanced Cancer [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543645 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[8]	NCT02605915	ClinicalTrials.gov: NCT02605915. Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab Combination Treatments in Participants With HER2-Positive and HER2-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605915 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[9]	NCT02620280	ClinicalTrials.gov: NCT02620280. Neoadjuvant Therapy in Triple Negative Breast Cancer With antiPDL1 (NeoTRIPaPDL1) [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620280 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[10]	NCT02655822	ClinicalTrials.gov: NCT02655822. Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CPI-444 Alone and in Combination With Atezolizumab in Advanced Cancers [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655822 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[11]	NCT02708680	ClinicalTrials.gov: NCT02708680. Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab and Entinostat in Patients With aTN Breast Cancer With Phase 1b Lead In [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02708680 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[12]	NCT02811497	ClinicalTrials.gov: NCT02811497. Study of Azacitidine and Durvalumab in Advanced Solid Tumors (METADUR) [online]. Stand: 09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811497 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[13]	NCT02849496	ClinicalTrials.gov: NCT02849496. Olaparib With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Non-HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849496 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[14]	NCT02883062	ClinicalTrials.gov: NCT02883062. Carboplatin and Paclitaxel With or Without Atezolizumab Before Surgery in Treating Patients With Newly Diagnosed, Stage II-III Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883062 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[15]	NCT02890368	ClinicalTrials.gov: NCT02890368. Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[16]	NCT02914470	ClinicalTrials.gov: NCT02914470. Carboplatin-cyclophosphamide Combined With Atezolizumab (PROLOG) [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914470 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[17]	NCT02924883	ClinicalTrials.gov: NCT02924883. 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 (BC) Who Received Prior Trastuzumab and Taxane Based Therapy (KATE2) [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924883 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[18]	NCT03101280	ClinicalTrials.gov: NCT03101280. A Combination Study of Rucaparib and Atezolizumab in Participants With Advanced Gynecologic Cancers and Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101280 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[19]	NCT03125902	ClinicalTrials.gov: NCT03125902. A Study of Atezolizumab and Paclitaxel Versus Placebo and Paclitaxel in Participants With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (IMpassion131) [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125902 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[20]	NCT03125928	ClinicalTrials.gov: NCT03125928. Clinical Trial of Atezolizumab With Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125928 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[21]	NCT03147040	ClinicalTrials.gov: NCT03147040. AssessinG Efficacy of Carboplatin and ATEzolizumab in Metastatic Lobular Breast Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147040 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[22]	NCT03164993	ClinicalTrials.gov: NCT03164993. Atezolizumab Combined With Immunogenic Chemotherapy in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer (ALICE) [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164993 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[23]	NCT03170960	ClinicalTrials.gov: NCT03170960. Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[24]	NCT03197935	ClinicalTrials.gov: NCT03197935. 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 (IMpassion031) [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197935 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[25]	NCT03199885	ClinicalTrials.gov: NCT03199885. Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199885 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[26]	NCT03202316	ClinicalTrials.gov: NCT03202316. Atezolizumab, Cobimetinib, and Eribulin in Treating Patients With Chemotherapy Resistant Metastatic Inflammatory Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202316 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[27]	NCT03206203	ClinicalTrials.gov: NCT03206203. Carboplatin With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage IV Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206203 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[28]	NCT03256344	ClinicalTrials.gov: NCT03256344. A Safety Study of Talimogene Laherparepvec Combined With Atezolizumab for Triple Negative Breast Cancer and Colorectal Cancer With Liver Metastases [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256344 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[29]	NCT03280563	ClinicalTrials.gov: NCT03280563. A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Hormone Receptor (HR)-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Breast Cancer (MORPHEUS) [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280563 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[30]	NCT03281954	ClinicalTrials.gov: NCT03281954. Clinical Trial of Neoadjuvant Chemotherapy With Atezolizumab or Placebo in Patients With Triple-Negative Breast Cancer Followed After Surgery by Atezolizumab or Placebo [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281954 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[31]	NCT03289962	ClinicalTrials.gov: NCT03289962. A Study of RO7198457 as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Tumors [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289962 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[32]	NCT03292172	ClinicalTrials.gov: NCT03292172. A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Clinical Activity of RO6870810 and Atezolizumab (PD-L1 Antibody) in Participants With Advanced Ovarian Cancer or Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03292172 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[33]	NCT03371017	ClinicalTrials.gov: NCT03371017. A Study of the Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Chemotherapy for Patients With Early Relapsing Recurrent Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion132) [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371017 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[34]	NCT03395899	ClinicalTrials.gov: NCT03395899. Pre-operative Immunotherapy Combination Strategies in Breast Cancer (ECLIPSE) [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395899 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[35]	NCT03417544	ClinicalTrials.gov: NCT03417544. Atezolizumab + Pertuzumab + Trastuzumab In CNS Mets In BC [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417544 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[36]	NCT03424005	ClinicalTrials.gov: NCT03424005. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic or Inoperable Locally Advanced Triple-Negative Breast Cancer (Morpheus-TNBC) (Morpheus-TNBC) [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424005 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[37]	NCT03430518	ClinicalTrials.gov: NCT03430518. Durvalumab and Eribulin in Her2-negative Metastatic Breast Cancer and Recurrent Ovarian Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430518 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[38]	NCT03464942	ClinicalTrials.gov: NCT03464942. Stereotactic Radiation and Immunotherapy in Patients With Advanced Triple Negative Breast Cancer (AZTEC) [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03464942 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[39]	NCT03483012	ClinicalTrials.gov: NCT03483012. Atezolizumab + Stereotactic Radiation in Triple-negative Breast Cancer and Brain Metastasis [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483012 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[40]	NCT03498716	ClinicalTrials.gov: NCT03498716. A Study Comparing Atezolizumab (Anti PD-L1 Antibody) In Combination With Adjuvant Anthracycline/Taxane-Based Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone In Patients With Operable Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion030) [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498716 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[41]	NCT03524170	ClinicalTrials.gov: NCT03524170. Radiation Therapy and M7824 in Treating Patients With Metastatic Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03524170 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[42]	NCT03566485	ClinicalTrials.gov: NCT03566485. Atezolizumab and Cobimetinib or Idasanutlin in Participants With Stage IV or Unresectable Recurrent Estrogen Receptor Positive Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03566485 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[43]	NCT03579472	ClinicalTrials.gov: NCT03579472. M7824 and Eribulin Mesylate in Treating Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579472 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[44]	NCT03595592	ClinicalTrials.gov: NCT03595592. Neoadjuvant Treatment of HER2 Positive Early High-risk and Locally Advanced Breast Cancer (APTneo) [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03595592 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[45]	NCT03650348	ClinicalTrials.gov: NCT03650348. PRS-343 in Combination With Atezolizumab in HER2-Positive Solid Tumors [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03650348 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[46]	NCT03726879	ClinicalTrials.gov: NCT03726879. A Study To Evaluate the Efficacy and Safety Of Atezolizumab or Placebo in Combination With Neoadjuvant Doxorubicin + Cyclophosphamide Followed By Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab In Early Her2-Positive Breast Cancer (IMpassion050) [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03726879 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[47]	NCT03756298	ClinicalTrials.gov: NCT03756298. Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Capecitabine Adjuvant Therapy for Triple Receptor-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03756298 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[48]	NCT03800836	ClinicalTrials.gov: NCT03800836. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ipatasertib in Combination With Atezolizumab and Paclitaxel or Nab-Paclitaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03800836 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[49]	NCT03802604	ClinicalTrials.gov: NCT03802604. Combination of Talimogene Laherparepvec With Atezolizumab in Early Breast Cancer (PROMETEO) [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03802604 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[50]	NCT03829501	ClinicalTrials.gov: NCT03829501. Safety and Efficacy of KY1044 and Atezolizumab in Advanced Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829501 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[51]	NCT03841110	ClinicalTrials.gov: NCT03841110. FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[52]	NCT03881878	ClinicalTrials.gov: NCT03881878. TAHF for Patients With HER2-positive Early Breast Cancer and Subsequent AHP Adjuvant tHerapy After Surgery [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03881878 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[53]	NCT03894007	ClinicalTrials.gov: NCT03894007. Improving Pre-operative Systemic Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Amplified Breast Cancer (PREDIX II HER2) [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894007 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[54]	NCT03915678	ClinicalTrials.gov: NCT03915678. Atezolizumab Combined With Intratumoral G100 AnD Immunogenic Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors (AGADIR) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915678 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[55]	NCT03952325	ClinicalTrials.gov: NCT03952325. Teseaxel Plus 3 Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients With Metastatic TNBC and Teseaxel Monotherapy in Patients With HER2 Negative MBC (CONTESSA TRIO) [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952325 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[56]	NCT03961698	ClinicalTrials.gov: NCT03961698. Evaluation of IPI-549 Combined With Front-line Treatments in Pts. With Triple-Negative Breast Cancer or Renal Cell Carcinoma (MARIO-3) (MARIO-3) [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03961698 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[57]	NCT03982173	ClinicalTrials.gov: NCT03982173. Basket Trial for Combination Therapy With Durvalumab (Anti-PDL1) (MEDI4736) and Tremelimumab (Anti-CTLA4) in Patients With Metastatic Solid Tumors (MATILDA) [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982173 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
ICTRP			
[58]	CTRI-2017-10-010010	ICTRP: CTRI/2017/10/010010. 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 - IMpassion131 [online]. Stand: 06.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010010 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[59]	EUCTR2013-001484-23-NL	ICTRP: EUCR2013-001484-23-NL. 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 [online]. Stand: 12.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001484-23-NL [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[60]	EUCTR2014-002230-32-ES	ICTRP: EUCTR2014-002230-32-ES. 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 [online]. Stand: 02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002230-32-ES [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A2
[61]	EUCTR2014-005017-23-DE	ICTRP: EUCTR2014-005017-23-DE. 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 [online]. Stand: 07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005017-23-DE [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[62]	EUCTR2015-000269-30-DE	ICTRP: EUCTR2015-000269-30-DE. AN OPEN-LABEL, MULTICOHORT, PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN ADVANCED SOLID TUMORS - Basket [online]. Stand: 01.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000269-30-DE [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[63]	EUCTR2015-004189-27-DE	ICTRP: EUCTR2015-004189-27-DE. A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE II STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB OR ATEZOLIZUMAB-PLACEBO IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED PRIOR TRASTUZUMAB AND TAXANE BASED THERAPY [online]. Stand: 06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004189-27-DE [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[64]	EUCTR2016-003695-47-IE	ICTRP: EUCTR2016-003695-47-IE. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY COMPARING ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH ADJUVANT ANTHRACYCLINE/TAXANEBASED CHEMOTHERAPY VERSUS CHEMOTHERAPY ALONE IN PATIENTS WITH OPERABLE TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER [online]. Stand: 12.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003695-47-IE [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[65]	EUCTR2016-004734-22-DE	ICTRP: EUCTR2016-004734-22-DE. A PHASE III RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH NEOADJUVANT ANTHRACYCLINE/NAB-PACLITAXEL-BASED CHEMOTHERAPY COMPARED WITH PLACEBO AND CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH PRIMARY INVASIVE TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER [online]. Stand: 09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004734-22-DE [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[66]	EUCTR2017-001428-23-NL	ICTRP: EUCTR2017-001428-23-NL. AssessinG Efficacy of carboplatin and ATezOlizumab in metastatic Lobular breast cancer: GELATO-trial [online]. Stand: 10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001428-23-NL [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[67]	EUCTR2018-000977-62-GB	ICTRP: EUCTR2018-000977-62-GB. BARBICAN: A randomised, open-label Phase II study to determine the contribution of ipatasertib to neoadjuvant chemotherapy plus atezolizumab in women with triple-negative breast cancer - BARBICAN [online]. Stand: 10.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000977-62-GB [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[68]	EUCTR2018-001744-62-FR	ICTRP: EUCTR2018-001744-62-FR. A multicenter, open label, phase II basket trial exploring the efficacy and safety of the combination of rucaparib (PARP inhibitor) and atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in patients with DNA repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors - ARIANES [online]. Stand: 12.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001744-62-FR [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[69]	EUCTR2018-001881-40-DE	ICTRP: EUCTR2018-001881-40-DE. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Atezolizumab or placebo in combination with neoadjuvant doxorubicin + cyclophosphamide followed by paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab in early HER2-positive breast cancer - IMpassion050 [online]. Stand: 12.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001881-40-CZ [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[70]	JPRN-JapicCTI-173815	ICTRP: JPRN-JapicCTI-173815. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH PACLITAXEL COMPARED WITH PLACEBO WITH PACLITAXEL FOR PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED INOPERABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER [online]. Stand: 06.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173815 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[71]	JPRN-JapicCTI-184028	ICTRP: JPRN-JapicCTI-184028. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY COMPARING ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH ADJUVANT ANTHRACYCLINE/TAXANE-BASED CHEMOTHERAPY VERSUS CHEMOTHERAPY ALONE IN PATIENTS WITH OPERABLE TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER [online]. Stand: 06.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184028 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[72]	JPRN-JapicCTI-184241	ICTRP: JPRN-JapicCTI-184241. A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB OR PLACEBO IN COMBINATION WITH NEOADJUVANT DOXORUBICIN + CYCLOPHOSPHAMIDE FOLLOWED BY PACLITAXEL + TRASTUZUMAB + PERTUZUMAB IN EARLY HER2-POSITIVE BREAST CANCER [online]. Stand: 06.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184241 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[73]	NCT01898117	ICTRP: NCT01898117. 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 [online]. Stand: 06.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01898117 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[74]	NCT02322814	ICTRP: NCT02322814. A Multistage, Phase II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib Plus Paclitaxel, Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Paclitaxel, or Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel as First-Line Treatment for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02322814 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[75]	NCT02475408	ICTRP: NCT02475408. Effect of Permanent Internal Mammary Artery Occlusion on Extracardiac Coronary Collateral Supply [online]. Stand: 05.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475408 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[76]	NCT02478099	ICTRP: NCT02478099. MPDL3280A Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors After or During Investigational Imaging [online]. Stand: 02.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02478099 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[77]	NCT02530489	ICTRP: NCT02530489. Triple-Negative First-Line Study: Neoadjuvant Trial of Nab-Paclitaxel and MPDL3280A, a PDL-1 Inhibitor in Patients With Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02530489 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[78]	NCT02543645	ICTRP: NCT02543645. A Phase I/II, Open Label, Dose-escalation Study of Varlilumab (CDX-1127) in Combination With Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1) in Patients With Advanced Cancer [online]. Stand: 06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02543645 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[79]	NCT02605915	ICTRP: NCT02605915. A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Trastuzumab Emtansine or With Trastuzumab and Pertuzumab (With and Without Docetaxel) in Patients With HER2-Positive Breast Cancer and Atezolizumab With Doxorubicin and Cyclophosphamide in HER2-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605915 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[80]	NCT02620280	ICTRP: NCT02620280. Neo-Adjuvant Study With the PDL1-directed Antibody in Triple Negative Locally Advanced Breast Cancer Undergoing Treatment With Nab-paclitaxel and Carboplatin [online]. Stand: 02.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02620280 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[81]	NCT02655822	ICTRP: NCT02655822. A Phase 1/1b, Open-Label, Multicenter, Repeat-Dose, Dose-Selection Study of CPI-444 as Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Patients With Selected Incurable Cancers [online]. Stand: 06.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02655822 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[82]	NCT02708680	ICTRP: NCT02708680. 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 [online]. Stand: 11.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02708680 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[83]	NCT02849496	ICTRP: NCT02849496. A Phase II Open-Label, Randomized Study of PARP Inhibition (Olaparib) Either Alone or in Combination With Anti-PD-L1 Therapy (Atezolizumab; MPDL3280A) in Homologous DNA Repair (HDR) Deficient, Locally Advanced or Metastatic Non-HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02849496 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[84]	NCT02883062	ICTRP: NCT02883062. Randomized Phase 2 Study of Neoadjuvant Chemotherapy, Carboplatin and Paclitaxel, With or Without Atezolizumab in Triple Negative Breast Cancer (TNBC) [online]. Stand: 07.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02883062 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[85]	NCT02914470	ICTRP: NCT02914470. A Phase 1b to Assess the Safety and Tolerability of Carboplatin-cyclophosphamide Combined With Atezolizumab, an Antibody That Targets Programmed Death Ligand 1 (PD-L1), in Patients With Advanced Breast Cancer and Gynaecologic Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02914470 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[86]	NCT03125928	ICTRP: NCT03125928. 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 [online]. Stand: 04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03125928 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[87]	NCT03147040	ICTRP: NCT03147040. AssessinG Efficacy of Carboplatin and ATezOlizumab in Metastatic Lobular Breast Cancer: GELATO-trial [online]. Stand: 03.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147040 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[88]	NCT03164993	ICTRP: NCT03164993. ALICE: A Randomized Placebo-controlled Phase II Study Evaluating Atezolizumab Combined With Immunogenic Chemotherapy in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03164993 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[89]	NCT03170960	ICTRP: NCT03170960. A Phase 1b Dose-Escalation Study of Cabozantinib (XL184) Administered Alone or in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 06.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170960 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[90]	NCT03197935	ICTRP: NCT03197935. A Phase III Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Neoadjuvant Anthracycline/Nab-Paclitaxel-Based Chemotherapy Compared With Placebo and Chemotherapy in Patients With Primary Invasive Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197935 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[91]	NCT03199885	ICTRP: NCT03199885. A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Paclitaxel/Trastuzumab/Pertuzumab With Atezolizumab or Placebo in First-Line HER2-Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03199885 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[92]	NCT03202316	ICTRP: NCT03202316. A Phase II Study of Triple Combination of Atezolizumab + Cobimetinib + Eribulin (ACE) in Patients With Recurrent/Metastatic Inflammatory Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03202316 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[93]	NCT03206203	ICTRP: NCT03206203. A Phase II Trial of Atezolizumab (Anti-PDL1) With Carboplatin in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 10.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03206203 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A2
[94]	NCT03256344	ICTRP: NCT03256344. A Phase 1b Study of Talimogene Laherparepvec in Combination With Atezolizumab in Subjects With Triple Negative Breast Cancer and Colorectal Cancer With Liver Metastases [online]. Stand: 07.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03256344 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[95]	NCT03280563	ICTRP: NCT03280563. A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Hormone Receptor-Positive HER2-Negative Breast Cancer (MORPHEUS-HR+ Breast Cancer) [online]. Stand: 06.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280563 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[96]	NCT03281954	ICTRP: NCT03281954. A Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial of Neoadjuvant Chemotherapy With Atezolizumab or Placebo in Patients With Triple-Negative Breast Cancer Followed by Adjuvant Continuation of Atezolizumab or Placebo [online]. Stand: 07.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03281954 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[97]	NCT03289962	ICTRP: NCT03289962. A Phase 1a/1b Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of RO7198457 as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Tumors [online]. Stand: 06.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03289962 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[98]	NCT03292172	ICTRP: NCT03292172. Open Label, Dose Finding and Expansion Phase IB Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Clinical Activity of RO6870810 and Atezolizumab (Pd L1 Antibody) in Patients With Advanced Ovarian Cancer or Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03292172 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[99]	NCT03371017	ICTRP: NCT03371017. A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study Of The Efficacy And Safety Of Atezolizumab Plus Chemotherapy For Patients With Early Relapsing Recurrent (Inoperable Locally Advanced Or Metastatic) Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03371017 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[100]	NCT03395899	ICTRP: NCT03395899. A Phase II Study Investigating Preoperative Combination Strategies for Immunotherapy in Patients With Untreated, Operable ER+, HER2-negative Primary Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395899 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[101]	NCT03417544	ICTRP: NCT03417544. A Phase II Study of Atezolizumab in Combination With Pertuzumab Plus High-dose Trastuzumab for the Treatment of Central Nervous System Metastases in Patients With Her2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03417544 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[102]	NCT03424005	ICTRP: NCT03424005. 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 Triple-Negative Breast Cancer (Morpheus-TNBC) [online]. Stand: 06.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03424005 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[103]	NCT03464942	ICTRP: NCT03464942. A Randomised Phase II Trial Comparing the Efficacy of Single-fraction or Multi-fraction SABR (Stereotactic Ablative Body Radiotherapy) With AteZolizumab in Patients With Advanced Triple nEgative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03464942 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[104]	NCT03483012	ICTRP: NCT03483012. A Phase II Study of Atezolizumab in Combination With Stereotactic Radiation for Patients With Triple-negative Breast Cancer and Brain Metastasis [online]. Stand: 11.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03483012 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[105]	NCT03498716	ICTRP: NCT03498716. A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label Study Comparing Atezolizumab (Anti PD-L1 Antibody) in Combination With Adjuvant Anthracycline/Taxane-Based Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Patients With Operable Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498716 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[106]	NCT03566485	ICTRP: NCT03566485. BRE 17107: A Phase Ib/II Trial of Atezolizumab (an Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody) With Cobimetinib (a MEK1/2 Inhibitor) or Idasanutlin (an MDM2 Antagonist) in Metastatic ER+ Breast Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03566485 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[107]	NCT03595592	ICTRP: NCT03595592. Atezolizumab, Pertuzumab and Trastuzumab With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment of HER2 Positive Early High-risk and Locally Advanced Breast Cancer (APTneo) [online]. Stand: 02.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03595592 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[108]	NCT03650348	ICTRP: NCT03650348. A Phase 1b, Open-Label, Dose Escalation Study of PRS-343 in Combination With Atezolizumab in Patients With HER2-Positive Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 06.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03650348 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[109]	NCT03710070	ICTRP: NCT03710070. Clinical Efficacy of Permanent Internal Mammary Artery Occlusion in Stable Coronary Artery Disease [online]. Stand: 04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03710070 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[110]	NCT03726879	ICTRP: NCT03726879. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial To Evaluate the Efficacy and Safety Of Atezolizumab or Placebo in Combination With Neoadjuvant Doxorubicin + Cyclophosphamide Followed By Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab In Early Her2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03726879 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[111]	NCT03756298	ICTRP: NCT03756298. Randomized, Phase II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Capecitabine Adjuvant Therapy Compared to Capecitabine Monotherapy for TNBC With Residual Invasive Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy [online]. Stand: 12.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03756298 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[112]	NCT03800836	ICTRP: NCT03800836. A Phase Ib, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Ipatasertib in Combination With Atezolizumab and Paclitaxel or Nab-Paclitaxel in Patients With Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03800836 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[113]	NCT03802604	ICTRP: NCT03802604. Combination of Talimogene Laherparepvec With Atezolizumab in Patients With Residual Breast Cancer After Standard Neoadjuvant Multi-agent Chemotherapy (PROMETEO TRIAL) [online]. Stand: 01.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03802604 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[114]	NCT03829501	ICTRP: NCT03829501. A Phase 1/2, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of KY1044 as Single Agent and in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Adult Patients With Selected Advanced Malignancies [online]. Stand: 06.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829501 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[115]	NCT03841110	ICTRP: NCT03841110. FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1) [online]. Stand: 05.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[116]	NCT03894007	ICTRP: NCT03894007. Improving Pre-operative Systemic Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Amplified Breast Cancer Part of a Platform of Translational Phase II Trials Based on Molecular Subtypes [online]. Stand: 04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03894007 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[117]	NCT03915678	ICTRP: NCT03915678. Atezolizumab Combined With Intratumoral G100 And Immunogenic Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915678 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[118]	NCT03950947	ICTRP: NCT03950947. Effect of Permanent Internal Mammary Artery Occlusion on Extracardiac Coronary Collateral Supply: a Randomized Controlled Study [online]. Stand: 05.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03950947 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[119]	NCT03952325	ICTRP: NCT03952325. A Multicenter, Phase 2 Study of Teseaxel Plus 3 Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients With Metastatic TNBC and Teseaxel Monotherapy in Elderly Patients With HER2 Negative MBC [online]. Stand: 06.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03952325 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[120]	NCT03961698	ICTRP: NCT03961698. A Phase 2, Multi-arm, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of IPI-549 Administered in Combination With Front-line Treatment Regimens in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer or Renal Cell Carcinoma [online]. Stand: 06.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03961698 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[121]	RPCEC00000280	ICTRP: RPCEC00000280. A PHASE III, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTRE STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS WITH EARLY RELAPSING RECURRENT (INOPERABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC) TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER - IMPassion 132 [online]. Stand: 01.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000280 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
EU-CTR			
[122]	2010-021067-32	EU-CTR: 2010-021067-32. An open-label, multicenter extension study of trastuzumab emtansine administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously enrolled in a Genentech and /or F. Hoffmann-La Roche Ltd. - sponsored trastuzumab emtansine study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021067-32 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A5
[123]	2013-001484-23	EU-CTR: 2013-001484-23. 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001484-23 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A2
[124]	2014-001017-61	EU-CTR: 2014-001017-61. A Multi-Centre Randomised Clinical Trial of Biomarker-Driven Maintenance Treatment for First-Line Metastatic Colorectal Cancer (Modul) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001017-61 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[125]	2014-002230-32	EU-CTR: 2014-002230-32. 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002230-32 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A2
[126]	2014-005017-23	EU-CTR: 2014-005017-23. Neo-Adjuvant study with the PDL1-directed antibody in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab-paclitaxel and carboplatin [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005017-23 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[127]	2015-000269-30	EU-CTR: 2015-000269-30. An Open-Label, Multicohort, Phase II Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000269-30 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[128]	2015-004189-27	EU-CTR: 2015-004189-27. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination with Atezolizumab or Atezolizumab-Placebo in Patients with HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab And Taxane Based Therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004189-27 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[129]	2016-002001-19	EU-CTR: 2016-002001-19. 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002001-19 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[130]	2016-003570-40	EU-CTR: 2016-003570-40. ALICE: A randomized placebo-controlled phase II study evaluating atezolizumab combined with immunogenic chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003570-40 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A2
[131]	2016-003695-47	EU-CTR: 2016-003695-47. A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label Study Comparing Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Adjuvant Anthracycline/Taxanebased Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone In Patients with Operable Triple-Negative Breast Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003695-47 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[132]	2016-004024-29	EU-CTR: 2016-004024-29. A Phase III, Multicenter, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Paclitaxel Compared with Placebo with Paclitaxel for Patients with Previously Untreated Inoperable Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004024-29 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A2
[133]	2016-004424-38	EU-CTR: 2016-004424-38. A phase II study investigating preoperative combination strategies for immunotherapy in patients with untreated, operable ER+, HER2-negative primary breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004424-38 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[134]	2016-004734-22	EU-CTR: 2016-004734-22. A Phase III Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Neoadjuvant Anthracycline/Nab-Paclitaxel-Based Chemotherapy Compared With Placebo and Chemotherapy in Patients With Primary Invasive Triple-Negative Breast Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004734-22 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[135]	2016-005119-42	EU-CTR: 2016-005119-42. A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study of the Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Chemotherapy for Patients with Early Relapsing Recurrent (Inoperable Locally Advanced or Metastatic) Triple-Negative Breast Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005119-42 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A2
[136]	2017-000981-31	EU-CTR: 2017-000981-31. Atezolizumab, Pertuzumab and Trastuzumab with chemotherapy as neoadjuvant treatment of HER2 positive early high-risk and locally advanced breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000981-31 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[137]	2017-001428-23	EU-CTR: 2017-001428-23. AssessinG Efficacy of carboplatin and ATezOlizumab in metastatic Lobular breast cancer: GELATO-trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001428-23 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A5
[138]	2017-001548-36	EU-CTR: 2017-001548-36. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase III Study of Ipatasertib in Combination with Paclitaxel as a Treatment for Patients with Pik3ca/Akt1/Pten-Altered, Locally Advanced or Metastatic, Triple-Negative Breast Cancer or Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001548-36 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A2
[139]	2017-002038-21	EU-CTR: 2017-002038-21. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER (MORPHEUS-TNBC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002038-21 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[140]	2017-002771-25	EU-CTR: 2017-002771-25. A Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial of Neoadjuvant Chemotherapy with Atezolizumab or Placebo in Patients with Triple-Negative Breast Cancer Followed by Adjuvant Continuation of Atezolizumab or Placebo (GeparDouze) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002771-25 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[141]	2017-003680-35	EU-CTR: 2017-003680-35. Phase II trial of atezolizumab (anti-PD-L1) in the treatment of stage IIb-IV mycosis fungoides/sezary syndrome patients relapsed/refractory after a previous systemic treatment (PARCT) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003680-35 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[142]	2018-000366-11	EU-CTR: 2018-000366-11. A phase III randomized, double-blinded trial of platinum-based chemotherapy with or without atezolizumab followed by niraparib maintenance with or without atezolizumab in patients with recurrent ovarian, tubal or peritoneal cancer and platinum treatment-free interval (TFIp) >6 months [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000366-11 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[143]	2018-000977-62	EU-CTR: 2018-000977-62. BARBICAN: A randomised, open-label Phase II study to determine the contribution of ipatasertib to neoadjuvant chemotherapy plus atezolizumab in women with triple-negative breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000977-62 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[144]	2018-001072-37	EU-CTR: 2018-001072-37. AtTEnd: Atezolizumab Trial in Endometrial cancer - Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with paclitaxel and carboplatin in women with advanced/recurrent endometrial cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001072-37 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[145]	2018-001744-62	EU-CTR: 2018-001744-62. A multicenter, open label, phase II basket trial exploring the efficacy and safety of the combination of rucaparib (PARP inhibitor) and atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in patients with DNA repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001744-62 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[146]	2018-001881-40	EU-CTR: 2018-001881-40. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Atezolizumab or placebo in combination with neoadjuvant doxorubicin + cyclophosphamid followed by paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab in early HER2-positive breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001881-40 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[147]	2018-003172-12	EU-CTR: 2018-003172-12. A Phase 1/2, open-label, multi-center study of the safety and efficacy of KY1044 as single agent and in combination with anti-PD-L1 (atezolizumab) in adult patients with selected advanced malignancies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003172-12 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A5
[148]	2018-004457-24	EU-CTR: 2018-004457-24. PREDIX II HER2. Improving pre-operative systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) amplified breast cancer Part of a platform of translational phase 2 trials based on molecular subtypes [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004457-24 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
PharmNet.Bund – Klinische Prüfung			
[149]	2005-004330-40	PharmNet.Bund: 2005-004330-40. Open-label, randomised clinical trial to compare the virological efficacy and safety of Atazanavir/Ritonavir on a background of Tenofovir and Emtricitabine vs. Nevirapine on same background, in HIV-1-infected patients who have received no previous antiretroviral treatment (ARTEN). [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[150]	2010-021067-32	PharmNet.Bund: 2010-021067-32. An open-label, multicenter extension study of trastuzumab emtansine administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously enrolled in a Genentech and /or F. Hoffmann-La Roche Ltd. - sponsored trastuzumab emtansine study. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A5
[151]	2013-001142-34	PharmNet.Bund: 2013-001142-34. A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER PLATINUM FAILURE. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[152]	2013-001546-34	PharmNet.Bund: 2013-001546-34. Neoadjuvant treatment with the combination of Vemurafenib, Cobimetinib and Atezolizumab in limited metastasis of malignant melanoma (AJCC stage IIIC/IV) and integrated biomarker study: A single armed, two-cohort, phase II EADO trial NEO-VC. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[153]	2013-003167-58	PharmNet.Bund: 2013-003167-58. A PHASE II, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) ADMINISTERED AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[154]	2013-003330-32	PharmNet.Bund: 2013-003330-32. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF MPDL3280A IN PATIENTS WITH PD L1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[155]	2013-003331-30	PharmNet.Bund: 2013-003331-30. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[156]	2013-005486-39	PharmNet.Bund: 2013-005486-39. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF MPDL3280A IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[157]	2014-001017-61	PharmNet.Bund: 2014-001017-61. A MULTI-CENTRE RANDOMISED CLINICAL TRIAL OF BIOMARKER-DRIVEN MAINTENANCE TREATMENT FOR FIRST-LINE METASTATIC COLORECTAL CANCER (MODUL). [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[158]	2014-003083-21	PharmNet.Bund: 2014-003083-21. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH A PLATINUM AGENT (CISPLATIN OR CARBOPLATIN) IN COMBINATION WITH EITHER PEMETREXED OR GEMCITABINE FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS OR SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[159]	2014-003106-33	PharmNet.Bund: 2014-003106-33. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PDL1 ANTIBODY) COMPARED WITH GEMCITABINE+CISPLATIN OR CARBOPLATINFOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[160]	2014-003205-15	PharmNet.Bund: 2014-003205-15. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH BEST SUPPORTIVE CARE FOLLOWING ADJUVANT CISPLATIN-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH COMPLETELY RESECTED STAGE IB-III A NON-SMALL CELL LUNG CANCER. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[161]	2014-003206-32	PharmNet.Bund: 2014-003206-32. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL FOR CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[162]	2014-003207-30	PharmNet.Bund: 2014-003207-30. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL+BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[163]	2014-003208-59	PharmNet.Bund: 2014-003208-59. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL OR ATEZOLIZUMAB IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[164]	2014-003231-19	PharmNet.Bund: 2014-003231-19. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[165]	2014-004684-20	PharmNet.Bund: 2014-004684-20. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF Atezolizumab (Anti-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[166]	2014-004697-41	PharmNet.Bund: 2014-004697-41. AN EARLY-PHASE, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED SOLID TUMORS. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A5
[167]	2014-005017-23	PharmNet.Bund: 2014-005017-23. Neo-Adjuvant study with the PDL1-directed antibody in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab-paclitaxel and carboplatin. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[168]	2014-005603-25	PharmNet.Bund: 2014-005603-25. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) VERSUS OBSERVATION AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH RISK MUSCLE INVASIVE UROTHELIAL CARCINOMA AFTER SURGICAL RESECTION. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[169]	2015-000269-30	PharmNet.Bund: 2015-000269-30. AN OPEN-LABEL, MULTICOHORT, PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN ADVANCED SOLID TUMORS. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A5
[170]	2015-001112-35	PharmNet.Bund: 2015-001112-35. A phase II study investigating preoperative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[171]	2015-002752-27	PharmNet.Bund: 2015-002752-27. Umbrella protocol for phase I/IIa trials of molecularly matched targeted therapies plus radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma without MGMT promoter methylation: NCT Neuro Master Match - N ² M ² (NOA-20). [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[172]	2015-004105-16	PharmNet.Bund: 2015-004105-16. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH TREATMENT-NAÏVE ADVANCED OR RECURRENT (STAGE IIIB NOT AMENABLE FOR MULTIMODALITY TREATMENT) OR METASTATIC (STAGE IV) NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO ARE DEEMED UNSUITABLE FOR PLATINUM-CONTAINING THERAPY. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[173]	2015-004189-27	PharmNet.Bund: 2015-004189-27. A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE II STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB OR ATEZOLIZUMAB-PLACEBO IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED PRIOR TRASTUZUMAB AND TAXANE BASED THERAPY. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[174]	2015-004845-25	PharmNet.Bund: 2015-004845-25. A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and rituximab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[175]	2015-004861-97	PharmNet.Bund: 2015-004861-97. A PHASE I/III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF CARBOPLATIN PLUS ETOPOSIDE WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB (ANTIPD-L1 ANTIBODY) IN PATIENTS WITH UNTREATED EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[176]	2015-005007-86	PharmNet.Bund: 2015-005007-86. A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[177]	2015-005097-37	PharmNet.Bund: 2015-005097-37. A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[178]	2015-005471-24	PharmNet.Bund: 2015-005471-24. A randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chemotherapy and bevacizumab. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[179]	2016-000202-11	PharmNet.Bund: 2016-000202-11. A Phase III, open-label, multicenter, three-arm, randomized study to investigate the efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in patients with previously treated unresectable locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[180]	2016-001881-27	PharmNet.Bund: 2016-001881-27. A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma at high risk of developing metastasis following nephrectomy. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[181]	2016-002482-54	PharmNet.Bund: 2016-002482-54. A PHASE III, DOUBLE-BLINDED, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB VERSUS PLACEBO PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB IN PREVIOUSLY UNTREATED BRAFV600 MUTATION-POSITIVE PATIENTS WITH UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC MELANOMA. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[182]	2016-002625-11	PharmNet.Bund: 2016-002625-11. AN OPEN LABEL, SINGLE ARM, MULTICENTER, SAFETY STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL OR NON-UROTHELIAL CARCINOMA OF THE URINARY TRACT. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[183]	2016-003092-22	PharmNet.Bund: 2016-003092-22. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH ENZALUTAMIDE VERSUS ENZALUTAMIDE ALONE IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER AFTER FAILURE OF AN ANDROGEN SYNTHESIS INHIBITOR AND FAILURE OF, INELIGIBILITY FOR, OR REFUSAL OF A TAXANE REGIMEN. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[184]	2016-003472-52	PharmNet.Bund: 2016-003472-52. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB VERSUS PLACEBO ADMINISTERED IN COMBINATION WITH PACLITAXEL, CARBOPLATIN, AND BEVACIZUMAB TO PATIENTS WITH NEWLY-DIAGNOSED STAGE III OR STAGE IV OVARIAN, FALLOPIAN TUBE, OR PRIMARY PERITONEAL CANCER. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[185]	2016-003579-22	PharmNet.Bund: 2016-003579-22. A PHASE II STUDY EXPLORING THE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB ADMINISTERED IN COMBINATION WITH OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB ANTI-CD20 THERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA, MARGINAL ZONE LYMPHOMA AND WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[186]	2016-004024-29	PharmNet.Bund: 2016-004024-29. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH PACLITAXEL COMPARED WITH PLACEBO WITH PACLITAXEL FOR PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED INOPERABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A2
[187]	2016-004126-42	PharmNet.Bund: 2016-004126-42. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER,RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATINGTHE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLEIMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENTCOMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATICPANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA(MORPHEUS-PANCREATIC CANCER). [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[188]	2016-004387-18	PharmNet.Bund: 2016-004387-18. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, TWO ARM, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED BRAF V600 WILD-TYPE MELANOMA. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[189]	2016-004424-38	PharmNet.Bund: 2016-004424-38. A phase II study investigating preoperative combination strategies for immunotherapy in patients with untreated, operable ER+, HER2-negative primary breast cancer. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[190]	2016-004734-22	PharmNet.Bund: 2016-004734-22. A PHASE III RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH NEOADJUVANT ANTHRACYCLINE/NAB-PACLITAXEL-BASED CHEMOTHERAPY COMPARED WITH PLACEBO AND CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH PRIMARY INVASIVE TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[191]	2016-005119-42	PharmNet.Bund: 2016-005119-42. A PHASE III, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTRE STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS WITH EARLY RELAPSING RECURRENT (INOPERABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC) TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A2
[192]	2016-005189-75	PharmNet.Bund: 2016-005189-75. AN OPEN-LABEL, MULTICENTER EXTENSION AND LONG-TERM OBSERVATIONAL STUDY IN PATIENTS PREVIOUSLY ENROLLED IN A GENENTECH- AND/OR F. HOFFMANN LA ROCHE LTD-SPONSORED ATEZOLIZUMAB STUDY. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A5
[193]	2017-000076-28	PharmNet.Bund: 2017-000076-28. A PHASE II/III MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE TARGETED THERAPIES AS TREATMENTS FOR PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING ACTIONABLE SOMATIC MUTATIONS DETECTED IN BLOOD (B-FAST: BLOOD-FIRST ASSAY SCREENING TRIAL). [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[194]	2017-000202-37	PharmNet.Bund: 2017-000202-37. Atezolizumab in combination with Bevacizumab and Chemotherapy versus Bevacizumab and Chemotherapy in recurrent ovarian cancer - a randomized Phase III trial. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[195]	2017-000794-37	PharmNet.Bund: 2017-000794-37. A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, MULTI-COHORT STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A5
[196]	2017-000830-68	PharmNet.Bund: 2017-000830-68. A PHASE IB/II STUDY OF COBIMETINIB ADMINISTERED AS SINGLE AGENT AND INCOMBINATION WITH VENETOCLAX, WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB, IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[197]	2017-000981-31	PharmNet.Bund: 2017-000981-31. Atezolizumab, Pertuzumab and Trastuzumab with chemotherapy as neoadjuvant treatment of HER2 positive early high-risk and locally advanced breast cancer. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[198]	2017-001979-23	PharmNet.Bund: 2017-001979-23. A randomized, open-label Phase II efficacy and safety study of Atezolizumab in combination with FLOT versus FLOT alone in patients with gastric cancer and adenocarcinoma of the oesophago-gastric junction (MO30039) - The DANTE Trial. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[199]	2017-002038-21	PharmNet.Bund: 2017-002038-21. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLEIMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER (MORPHEUS-TNBC). [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[200]	2017-002474-39	PharmNet.Bund: 2017-002474-39. An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic melanoma, NSCLC, clear renal cell carcinoma, urothelial cancer or squamous cell carcinoma of head and neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[201]	2017-002771-25	PharmNet.Bund: 2017-002771-25. A Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial of Neoadjuvant Chemotherapy with Atezolizumab or Placebo in Patients with Triple-Negative Breast Cancer Followed by Adjuvant Continuation of Atezolizumab or Placebo (GeparDouze). [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[202]	2017-002857-12	PharmNet.Bund: 2017-002857-12. A PHASE III, DOUBLE-BLINDED, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF NEOADJUVANT TREATMENT WITH ATEZOLIZUMAB OR PLACEBO IN COMBINATION WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH RESECTABLE STAGE II, IIIA, OR SELECT IIIB NON-SMALL CELL LUNG CANCER. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[203]	2017-003040-20	PharmNet.Bund: 2017-003040-20. A phase II, randomized, active-controlled, multi-center study comparing the efficacy and safety of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by genomic profiling versus platinum-based chemotherapy in patients with cancer of unknown primary site who have received three cycles of platinum doublet chemotherapy. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[204]	2017-003302-40	PharmNet.Bund: 2017-003302-40. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) AS ADJUVANT THERAPY AFTER DEFINITIVE LOCAL THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH-RISK LOCALLY ADVANCED SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[205]	2017-003680-35	PharmNet.Bund: 2017-003680-35. Phase II trial of atezolizumab (anti-PD-L1) in the treatment of stage IIb-IV mycosis fungoides/sezary syndrome patients relapsed/refractory after a previous systemic treatment (PARCT). [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[206]	2017-003691-31	PharmNet.Bund: 2017-003691-31. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB COMPARED WITH SORAFENIB IN PATIENTS WITH UNTREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC HEPATOCELLULAR CARCINOMA. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[207]	2018-001072-37	PharmNet.Bund: 2018-001072-37. AtTend: Atezolizumab Trial in Endometrial cancer - Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with paclitaxel and carboplatin in women with advanced/recurrent endometrial cancer. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[208]	2018-001881-40	PharmNet.Bund: 2018-001881-40. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Atezolizumab or placebo in combination with neoadjuvant doxorubicin + cyclophosphamide followed by paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab in early HER2-positive breast cancer. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[209]	2018-001923-38	PharmNet.Bund: 2018-001923-38. Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[210]	2018-003352-20	PharmNet.Bund: 2018-003352-20. An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B). [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Register	Trefferzahl (exkl. Duplikate)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-69)
ClinicalTrials.gov	633	633	0
ICTRP	229	229	0
EU-CTR	43	43	0
PharmNet.Bund	48	48	0
Summe	$\Sigma = 953$	$\Sigma = 953$	$\Sigma = 0$

Liste ausgeschlossener Registereinträge für Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
[1]	NCT00001338	ClinicalTrials.gov: NCT00001338. A Prospective, Randomized, Phase III Trial of FLAC (5-Fluorouracil, Leucovorin, Adriamycin, Cytosin) Chemotherapy With GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) Versus PIXY 321 in Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 03.2008. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001338 [Zugriff: 16.07.2019]. 2008.	A2
[2]	NCT00001384	ClinicalTrials.gov: NCT00001384. A Pilot Trial of AC (Adriamycin, Cyclophosphamide) Chemotherapy With G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor) Followed by Infusional Taxol (Paclitaxel) as Adjuvant Treatment for High Risk Stage II and Stage III Breast Cancer Patients [online]. Stand: 03.2008. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001384 [Zugriff: 16.07.2019]. 2008.	A1
[3]	NCT00001493	ClinicalTrials.gov: NCT00001493. Antimetabolite Induction, High-Dose Alkylating Agent Consolidation and Retroviral Transduction of the MDR1 Gene Into Peripheral Blood Progenitor Cells Followed by Intensification Therapy With Sequential Paclitaxel and Doxorubicin for Stage 4 Breast Cancer [online]. Stand: 03.2008. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001493 [Zugriff: 16.07.2019]. 2008.	A5
[4]	NCT00001498	ClinicalTrials.gov: NCT00001498. A Pilot Trial of Sequential Chemotherapy With Antimetabolite Induction, High-Dose Alkylating Agent Consolidation With Peripheral Blood Progenitor Cell Support, and Intensification With Paclitaxel and Doxorubicin for Patients With High-Risk Breast Cancer [online]. Stand: 03.2008. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001498 [Zugriff: 16.07.2019]. 2008.	A2
[5]	NCT00002627	ClinicalTrials.gov: NCT00002627. Addition of Paclitaxel to High-Dose Combination Chemotherapy in Treating Patients With High-Risk Breast Cancer [online]. Stand: 01.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002627 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A1
[6]	NCT00002628	ClinicalTrials.gov: NCT00002628. Addition of Paclitaxel to High-Dose Combination Chemotherapy in Treating Women With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002628 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[7]	NCT00002662	ClinicalTrials.gov: NCT00002662. Paclitaxel or Docetaxel in Treating Women With Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 08.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002662 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A2
[8]	NCT00002679	ClinicalTrials.gov: NCT00002679. Adjuvant High-Dose, Sequential Chemotherapy in Treating Patients With Resected Breast Cancer [online]. Stand: 08.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002679 [Zugriff: 16.07.2019]. 2009.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[9]	NCT00002772	ClinicalTrials.gov: NCT00002772. S9623, Combination Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Women With Breast Cancer [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002772 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[10]	NCT00002826	ClinicalTrials.gov: NCT00002826. Drug Resistance Inhibition in Treating Women With Recurrent or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002826 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A5
[11]	NCT00002837	ClinicalTrials.gov: NCT00002837. High-Dose Combination Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Breast Cancer [online]. Stand: 07.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002837 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[12]	NCT00002937	ClinicalTrials.gov: NCT00002937. Paclitaxel With or Without PSC 833 in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002937 [Zugriff: 16.07.2019]. 2010.	A1
[13]	NCT00002953	ClinicalTrials.gov: NCT00002953. Epirubicin and Cyclophosphamide Compared With Epirubicin and Paclitaxel in Treating Women With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002953 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A2
[14]	NCT00003013	ClinicalTrials.gov: NCT00003013. Chemotherapy Plus Surgery in Treating Women With Breast Cancer [online]. Stand: 09.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003013 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[15]	NCT00003035	ClinicalTrials.gov: NCT00003035. Doxorubicin and Paclitaxel in Treating Women With Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 03.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003035 [Zugriff: 16.07.2019]. 2011.	A1
[16]	NCT00003042	ClinicalTrials.gov: NCT00003042. Chemotherapy and Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Stage IIIB Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003042 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[17]	NCT00003050	ClinicalTrials.gov: NCT00003050. Radiation Therapy Plus Paclitaxel in Treating Patients With Stage IIB or Stage III Breast Cancer [online]. Stand: 05.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003050 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A1
[18]	NCT00003086	ClinicalTrials.gov: NCT00003086. Repeated Bone Marrow Transplantation in Treating Women With Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 02.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003086 [Zugriff: 16.07.2019]. 2009.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[19]	NCT00003088	ClinicalTrials.gov: NCT00003088. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Breast Cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003088 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1
[20]	NCT00003253	ClinicalTrials.gov: NCT00003253. Evaluation of Drug Resistance in Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003253 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A5
[21]	NCT00003392	ClinicalTrials.gov: NCT00003392. High-Dose Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Recurrent or Refractory Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003392 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[22]	NCT00003440	ClinicalTrials.gov: NCT00003440. Paclitaxel With or Without Trastuzumab in Treating Patients With or Without HER-2/Neu Breast Cancer That is Inoperable, Recurrent, or Metastatic [online]. Stand: 06.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003440 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A2
[23]	NCT00003539	ClinicalTrials.gov: NCT00003539. Paclitaxel Plus Monoclonal Antibody Therapy in Treating Women With Recurrent or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 06.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003539 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A5
[24]	NCT00003540	ClinicalTrials.gov: NCT00003540. Gemcitabine in Treating Women With Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Doxorubicin and Paclitaxel [online]. Stand: 06.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003540 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A5
[25]	NCT00003612	ClinicalTrials.gov: NCT00003612. Combination Chemotherapy and Trastuzumab in Treating Women With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003612 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[26]	NCT00003877	ClinicalTrials.gov: NCT00003877. Peripheral Stem Cell Transplantation With or Without Stromagen Following Chemotherapy in Treating Women With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 03.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003877 [Zugriff: 16.07.2019]. 2011.	A2
[27]	NCT00003972	ClinicalTrials.gov: NCT00003972. Combination Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Stage II or Stage IIIA Breast Cancer [online]. Stand: 04.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003972 [Zugriff: 16.07.2019]. 2010.	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[28]	NCT00003992	ClinicalTrials.gov: NCT00003992. Chemotherapy Plus Monoclonal Antibody Therapy in Treating Women With Stage II or Stage IIIA Breast Cancer That Overexpresses HER2 [online]. Stand: 06.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003992 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[29]	NCT00004013	ClinicalTrials.gov: NCT00004013. Paclitaxel With or Without Trastuzumab Following Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Stage IV Breast Cancer [online]. Stand: 04.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004013 [Zugriff: 16.07.2019]. 2010.	A2
[30]	NCT00004067	ClinicalTrials.gov: NCT00004067. Doxorubicin and Cyclophosphamide Plus Paclitaxel With or Without Trastuzumab in Treating Women With Node-Positive Breast Cancer That Overexpresses HER2 [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004067 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[31]	NCT00004092	ClinicalTrials.gov: NCT00004092. Combination Chemotherapy in Treating Patients With High-Risk Breast Cancer [online]. Stand: 08.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004092 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A1
[32]	NCT00004125	ClinicalTrials.gov: NCT00004125. Combination Chemotherapy in Treating Women With Stage II or Stage IIIA Breast Cancer That Has Spread to the Lymph Nodes [online]. Stand: 01.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004125 [Zugriff: 16.07.2019]. 2010.	A2
[33]	NCT00005581	ClinicalTrials.gov: NCT00005581. Combination Chemotherapy in Treating Women With Stage II or Stage III Breast Cancer [online]. Stand: 12.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005581 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[34]	NCT00005635	ClinicalTrials.gov: NCT00005635. Trastuzumab Plus Paclitaxel in Treating Women With Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2 [online]. Stand: 08.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005635 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[35]	NCT00005649	ClinicalTrials.gov: NCT00005649. Paclitaxel and Capecitabine in Treating Women With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005649 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A2
[36]	NCT00005970	ClinicalTrials.gov: NCT00005970. Doxorubicin Hydrochloride, Cyclophosphamide, and Paclitaxel With or Without Trastuzumab in Treating Women With HER2-Positive Node-Positive or High-Risk Node-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005970 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[37]	NCT00006108	ClinicalTrials.gov: NCT00006108. Capecitabine, Paclitaxel, and Trastuzumab in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006108 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A1
[38]	NCT00006110	ClinicalTrials.gov: NCT00006110. Multimodality Treatment for Women With Stage II, Stage III, or Stage IV Breast Cancer [online]. Stand: 07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006110 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[39]	NCT00006120	ClinicalTrials.gov: NCT00006120. Docetaxel or Paclitaxel in Treating Women With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2008. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006120 [Zugriff: 16.07.2019]. 2008.	A2
[40]	NCT00006256	ClinicalTrials.gov: NCT00006256. Paclitaxel Plus Radiation Therapy in Treating Women With Stage II or Stage III Breast Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006256 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[41]	NCT00006459	ClinicalTrials.gov: NCT00006459. Paclitaxel With or Without Gemcitabine in Treating Women With Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 06.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006459 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A2
[42]	NCT00007904	ClinicalTrials.gov: NCT00007904. Adjuvant Stage 2-3A Breast Cancer With Positive Lymph Nodes [online]. Stand: 10.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007904 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[43]	NCT00014222	ClinicalTrials.gov: NCT00014222. Combination Chemotherapy With or Without Colony-stimulating Factors in Treating Women With Breast Cancer [online]. Stand: 03.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014222 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A1
[44]	NCT00016276	ClinicalTrials.gov: NCT00016276. Combination Chemotherapy, Surgery, and Radiation Therapy With or Without Dexrazoxane and Trastuzumab in Treating Women With Stage III or Stage IV Breast Cancer [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00016276 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[45]	NCT00016406	ClinicalTrials.gov: NCT00016406. S0012 Doxorubicin, Cyclophosphamide, and Paclitaxel With or Without Filgrastim in Treating Women With Inflammatory or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00016406 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[46]	NCT00019812	ClinicalTrials.gov: NCT00019812. Monoclonal Antibody Plus Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2 [online]. Stand: 03.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019812 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[47]	NCT00022230	ClinicalTrials.gov: NCT00022230. Combination Chemotherapy Plus Biological Therapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Breast Cancer [online]. Stand: 05.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022230 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A5
[48]	NCT00025688	ClinicalTrials.gov: NCT00025688. Paclitaxel With or Without Carboplatin in Treating Women With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2008. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025688 [Zugriff: 16.07.2019]. 2008.	A2
[49]	NCT00028873	ClinicalTrials.gov: NCT00028873. R101933 Combined With Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer That Has Not Responded to Previous Chemotherapy [online]. Stand: 07.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028873 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A2
[50]	NCT00028990	ClinicalTrials.gov: NCT00028990. Paclitaxel With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 03.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028990 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A2
[51]	NCT00031876	ClinicalTrials.gov: NCT00031876. Capecitabine and Paclitaxel in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031876 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[52]	NCT00038402	ClinicalTrials.gov: NCT00038402. Evaluation of the Addition of Herceptin to Standard Chemotherapy in the Neoadjuvant Setting for Operable Breast Cancer [online]. Stand: 07.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038402 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[53]	NCT00039546	ClinicalTrials.gov: NCT00039546. Combination Chemotherapy in Treating Women With Breast Cancer Who Have Undergone Surgery [online]. Stand: 08.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039546 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[54]	NCT00039780	ClinicalTrials.gov: NCT00039780. Evaluation of BNP7787 for the Prevention of Neurotoxicity in Metastatic Breast Cancer Patients Receiving Weekly Paclitaxel [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039780 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[55]	NCT00041119	ClinicalTrials.gov: NCT00041119. Four Versus Six Cycles of Cyclophosphamide/Doxorubicin or Paclitaxel in Adjuvant Breast Cancer [online]. Stand: 05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00041119 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[56]	NCT00041470	ClinicalTrials.gov: NCT00041470. Navelbine, Taxol, Herceptin and Neupogen in Stage IV Breast Cancer: A Phase I - II Trial [online]. Stand: 07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00041470 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[57]	NCT00044525	ClinicalTrials.gov: NCT00044525. Evaluation of BAY59-8862 in Taxane-Resistant Metastatic Breast Cancer Patients [online]. Stand: 12.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00044525 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[58]	NCT00046514	ClinicalTrials.gov: NCT00046514. ABI-007 in Taxol Resistant Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046514 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[59]	NCT00046527	ClinicalTrials.gov: NCT00046527. Study of ABI-007 and Taxol in Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2006. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046527 [Zugriff: 16.07.2019]. 2006.	A5
[60]	NCT00048893	ClinicalTrials.gov: NCT00048893. Vaccine and Chemotherapy for Previously Untreated Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 04.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048893 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[61]	NCT00052351	ClinicalTrials.gov: NCT00052351. Vaccine Therapy Plus Sargramostim and Chemotherapy in Treating Women With Stage II or Stage III Breast Cancer [online]. Stand: 06.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052351 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[62]	NCT00054028	ClinicalTrials.gov: NCT00054028. Suramin and Paclitaxel in Treating Women With Stage IIIB-IV Breast Cancer [online]. Stand: 03.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054028 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A5
[63]	NCT00063102	ClinicalTrials.gov: NCT00063102. A Study of ABT-751 in Patients With Recurrent Breast Cancer After Taxane (Taxol or Taxotere) Therapy [online]. Stand: 11.2007. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063102 [Zugriff: 16.07.2019]. 2007.	A5
[64]	NCT00070278	ClinicalTrials.gov: NCT00070278. Neoadjuvant Epirubicin, Cyclophosphamide, and Paclitaxel With or Without Gemcitabine in Treating Women Who Are Undergoing Surgery for Early Breast Cancer [online]. Stand: 08.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070278 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[65]	NCT00070564	ClinicalTrials.gov: NCT00070564. S0221 Adjuvant Doxorubicin, Cyclophosphamide, and Paclitaxel in Treating Patients With Breast Cancer [online]. Stand: 12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070564 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[66]	NCT00072319	ClinicalTrials.gov: NCT00072319. Neoadjuvant or Adjuvant Epirubicin, Cyclophosphamide, and Paclitaxel in Treating Women With Stage I, Stage II, or Stage III Breast Cancer [online]. Stand: 03.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072319 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[67]	NCT00075270	ClinicalTrials.gov: NCT00075270. Paclitaxel With Without GW572016 (Lapatinib) As First Line Therapy For Women With Advanced Or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075270 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A2
[68]	NCT00078845	ClinicalTrials.gov: NCT00078845. Amifostine in Treating Peripheral Neuropathy Caused by Paclitaxel in Patients With Solid Tumors [online]. Stand: 10.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078845 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[69]	NCT00081796	ClinicalTrials.gov: NCT00081796. Breast Cancer Trial of RPR109881 Versus Capecitabine in Male or Female Patients With Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 08.2008. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00081796 [Zugriff: 16.07.2019]. 2008.	A2
[70]	NCT00082641	ClinicalTrials.gov: NCT00082641. Vaccine Therapy With Either Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy and Adjuvant Radiation Therapy in Treating Women With p53-Overexpressing Stage III Breast Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082641 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[71]	NCT00088829	ClinicalTrials.gov: NCT00088829. Genetic Testing in Predicting Response to Paclitaxel in Women With Breast Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00088829 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[72]	NCT00093145	ClinicalTrials.gov: NCT00093145. Study of Albumin-bound Paclitaxel (Abraxane) in Combination With Carboplatin and Herceptin in Patients With Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 07.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093145 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A5
[73]	NCT00093795	ClinicalTrials.gov: NCT00093795. Combination Chemotherapy in Treating Women Who Have Undergone Surgery for Node-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093795 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[74]	NCT00096291	ClinicalTrials.gov: NCT00096291. Neoadjuvant Chemotherapy Using Doxorubicin and Paclitaxel in Treating Women With Large Breast Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096291 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[75]	NCT00096343	ClinicalTrials.gov: NCT00096343. Paclitaxel and Carboplatin in Treating Women Who Are Undergoing Surgery for Newly Diagnosed, Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096343 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[76]	NCT00096668	ClinicalTrials.gov: NCT00096668. Evaluation of Safety and Efficacy of TOCOSOL® Paclitaxel as Initial Treatment for Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 06.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096668 [Zugriff: 16.07.2019]. 2009.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		16.07.2019]. 2009.	
[77]	NCT00110084	ClinicalTrials.gov: NCT00110084. ABI-007 (Nab-Paclitaxel) and Gemcitabine in Treating Women With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 06.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110084 [Zugriff: 16.07.2019]. 2011.	A5
[78]	NCT00110695	ClinicalTrials.gov: NCT00110695. Therapy With Abraxane and 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide (FEC) for Patients With Breast Cancer [online]. Stand: 03.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110695 [Zugriff: 16.07.2019]. 2010.	A5
[79]	NCT00111787	ClinicalTrials.gov: NCT00111787. Study Of Lapatinib In Combination With Paclitaxel In The Treatment Of Newly Diagnosed Inflammatory Breast Cancer [online]. Stand: 05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00111787 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[80]	NCT00117442	ClinicalTrials.gov: NCT00117442. A Study of Carboplatin/Paclitaxel With Pegfilgrastim Supported by Haematopoietic Progenitor Cell Re-Infusion in Whole Blood [online]. Stand: 05.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00117442 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A2
[81]	NCT00119262	ClinicalTrials.gov: NCT00119262. Bevacizumab and Combination Chemotherapy in Patients With Lymph Node Positive Breast Cancer [online]. Stand: 05.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00119262 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[82]	NCT00128856	ClinicalTrials.gov: NCT00128856. Gemcitabine, Doxorubicin and Paclitaxel (GAT) as Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer Patients [online]. Stand: 12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00128856 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[83]	NCT00129389	ClinicalTrials.gov: NCT00129389. FAC Versus FAC Plus Weekly Paclitaxel as Adjuvant Treatment of Node Negative High Risk Breast Cancer Patients [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129389 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[84]	NCT00129922	ClinicalTrials.gov: NCT00129922. Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide Alone or Followed by Paclitaxel for Early Breast Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129922 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[85]	NCT00136539	ClinicalTrials.gov: NCT00136539. Neoadjuvant Therapy With Herceptin and Taxol for Breast Cancer [online]. Stand: 02.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00136539 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A5
[86]	NCT00140075	ClinicalTrials.gov: NCT00140075. Adjuvant Epirubicin/Cytosan Followed By A Taxane VS. Epirubicin/Taxane As Treatment For Node-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 05.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00140075 [Zugriff: 16.07.2019]. 2011.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[87]	NCT00140140	ClinicalTrials.gov: NCT00140140. A Phase I/II Study of ABI-007 (Abraxane®, Nab®-Paclitaxel) and Vinorelbine in Patients With Stage IV (Metastatic) Breast Cancer [online]. Stand: 10.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00140140 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A5
[88]	NCT00146549	ClinicalTrials.gov: NCT00146549. Trastuzumab in Combination With Vinorelbine or Taxane-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 11.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00146549 [Zugriff: 16.07.2019]. 2009.	A1
[89]	NCT00146562	ClinicalTrials.gov: NCT00146562. Pegfilgrastim and Darbepoetin Alfa in Support of Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer [online]. Stand: 02.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00146562 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A5
[90]	NCT00148681	ClinicalTrials.gov: NCT00148681. Preoperative Herceptin and Navelbine for Breast Cancer [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00148681 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[91]	NCT00148707	ClinicalTrials.gov: NCT00148707. Study of Xyotax (CT-2103) in Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2007. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00148707 [Zugriff: 16.07.2019]. 2007.	A5
[92]	NCT00154882	ClinicalTrials.gov: NCT00154882. Paclitaxel (Phyxo) and Cisplatin as First-line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00154882 [Zugriff: 16.07.2019]. 2010.	A5
[93]	NCT00189644	ClinicalTrials.gov: NCT00189644. 6 FEC 100 Vs 4 FEC 100 Followed by 4 Taxol in N+ Breast Cancer [online]. Stand: 09.2005. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189644 [Zugriff: 16.07.2019]. 2005.	A2
[94]	NCT00191672	ClinicalTrials.gov: NCT00191672. A Trial Of Gemcitabine Plus Paclitaxel And Gemcitabine Plus Docetaxel In Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.2007. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191672 [Zugriff: 16.07.2019]. 2007.	A2
[95]	NCT00191854	ClinicalTrials.gov: NCT00191854. Gemcitabine Combinations in Metastatic Breast Cancer (MBC), 1st Line [online]. Stand: 03.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191854 [Zugriff: 16.07.2019]. 2010.	A2
[96]	NCT00193206	ClinicalTrials.gov: NCT00193206. Neo-adjuvant Gemcitabine, Epirubicin, ABI-007 (GEA) in Locally Advanced or Inflammatory Breast Cancer [online]. Stand: 11.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00193206 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[97]	NCT00194753	ClinicalTrials.gov: NCT00194753. Adjuvant Therapy for High-Risk Breast Cancer With Wkly Adriamycin & Oral Cytosan With G-CSF for 12 Wks; Wkly Taxol x 12 [online]. Stand: 09.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00194753 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		16.07.2019]. 2012.	
[98]	NCT00194779	ClinicalTrials.gov: NCT00194779. Combination Chemotherapy and Filgrastim Before Surgery in Treating Patients With HER2-Positive Breast Cancer That Can Be Removed By Surgery [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00194779 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[99]	NCT00194792	ClinicalTrials.gov: NCT00194792. Hormone Therapy and Combination Chemotherapy Before and After Surgery in Treating Patients With Stage I-III Breast Cancer [online]. Stand: 07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00194792 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[100]	NCT00195013	ClinicalTrials.gov: NCT00195013. Randomized Placebo-Controlled Trial of Glutamine for Breast Cancer Patients With Peripheral Neuropathy [online]. Stand: 06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195013 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[101]	NCT00196872	ClinicalTrials.gov: NCT00196872. A Study to Compare ETC vs. EC-TX and Ibandronate vs. Observation in Patients With Node-positive Primary Breast Cancer (GAIN) [online]. Stand: 07.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00196872 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A1
[102]	NCT00201435	ClinicalTrials.gov: NCT00201435. Weekly Taxol Plus Xeloda® vs Taxotere q3wk Plus Xeloda® in the Treatment of Metastatic BC [online]. Stand: 05.2008. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00201435 [Zugriff: 16.07.2019]. 2008.	A2
[103]	NCT00236899	ClinicalTrials.gov: NCT00236899. Phase III Study of Two Different Schedules (Weekly and Tri-weekly) of Combination of Gemcitabine and Two Taxanes in MBC [online]. Stand: 09.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00236899 [Zugriff: 16.07.2019]. 2011.	A2
[104]	NCT00246571	ClinicalTrials.gov: NCT00246571. Study Of SU011248 Versus Chemotherapy For Patients With Previously Treated Triple Receptor Negative Breast Cancer [online]. Stand: 07.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00246571 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A3
[105]	NCT00251095	ClinicalTrials.gov: NCT00251095. Comparison of Safety and Efficacy of TOCOSOL® Paclitaxel Versus Taxol® for Treatment of Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 06.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00251095 [Zugriff: 16.07.2019]. 2009.	A2
[106]	NCT00251472	ClinicalTrials.gov: NCT00251472. A Phase II Trial of Abraxane™ Given Weekly as a Single Agent in First-line Treatment of Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00251472 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[107]	NCT00254592	ClinicalTrials.gov: NCT00254592. Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254592 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		16.07.2019]. 2019.	
[108]	NCT00256243	ClinicalTrials.gov: NCT00256243. Neoadjuvant Biweekly Treatment Followed by Weekly Treatment of Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00256243 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[109]	NCT00261313	ClinicalTrials.gov: NCT00261313. ACCELERATE: Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel With Pegfilgrastim and Darbepoetin Alfa Support for the Treatment of Women With Breast Cancer [online]. Stand: 02.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00261313 [Zugriff: 16.07.2019]. 2010.	A5
[110]	NCT00262067	ClinicalTrials.gov: NCT00262067. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bevacizumab in Combination With Chemotherapy in Untreated Metastatic Breast Cancer (RIBBON 1) [online]. Stand: 12.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262067 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A3
[111]	NCT00265733	ClinicalTrials.gov: NCT00265733. Paclitaxel Poliglumex and Capecitabine in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265733 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[112]	NCT00270491	ClinicalTrials.gov: NCT00270491. Capecitabine Associated With Weekly Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00270491 [Zugriff: 16.07.2019]. 2011.	A2
[113]	NCT00270569	ClinicalTrials.gov: NCT00270569. An Effective and Compliance Regimen of Paclitaxel Plus Cisplatin to Treat Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00270569 [Zugriff: 16.07.2019]. 2009.	A5
[114]	NCT00272987	ClinicalTrials.gov: NCT00272987. ErbB2 Over-expressing Metastatic Breast Cancer Study Using Paclitaxel, Trastuzumab, and Lapatinib [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00272987 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[115]	NCT00274456	ClinicalTrials.gov: NCT00274456. Phase II Trial Comparing ABI-007 (Abraxane®, Nab®-Paclitaxel) to Taxotere in First Line Therapy of Patients With Stage IV Breast Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274456 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1
[116]	NCT00281528	ClinicalTrials.gov: NCT00281528. Weekly vs. Every 2 Week vs. Every 3 Week Administration of ABI-007 (Abraxane)/Bevacizumab Combination in Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281528 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A2
[117]	NCT00281658	ClinicalTrials.gov: NCT00281658. Study In Women And Men With Metastatic Breast Cancer That Have Overexpression Of ErbB2 [online]. Stand: 02.2019. URL:	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281658 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	
[118]	NCT00281697	ClinicalTrials.gov: NCT00281697. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Bevacizumab in Combination With Chemotherapy in Previously Treated Metastatic Breast Cancer (RIBBON 2) [online]. Stand: 07.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281697 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[119]	NCT00289263	ClinicalTrials.gov: NCT00289263. Maintenance Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2006. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289263 [Zugriff: 16.07.2019]. 2006.	A5
[120]	NCT00294996	ClinicalTrials.gov: NCT00294996. Trial of Myocet in Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 03.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00294996 [Zugriff: 16.07.2019]. 2009.	A1
[121]	NCT00295893	ClinicalTrials.gov: NCT00295893. Combination Chemotherapy With or Without Trastuzumab in Treating Patients With Stage II or Stage III Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295893 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[122]	NCT00301080	ClinicalTrials.gov: NCT00301080. D-cycloserine in the Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathic Pain [online]. Stand: 12.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301080 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[123]	NCT00311636	ClinicalTrials.gov: NCT00311636. Triptorelin in Preventing Early Menopause in Premenopausal Women Who Are Receiving Chemotherapy for Stage I, Stage II, or Stage III Breast Cancer That Has Been Removed By Surgery [online]. Stand: 06.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00311636 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[124]	NCT00316199	ClinicalTrials.gov: NCT00316199. Efficacy Study of Gemcitabine-Paclitaxel to Treat Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 06.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00316199 [Zugriff: 16.07.2019]. 2009.	A5
[125]	NCT00316407	ClinicalTrials.gov: NCT00316407. Lapatinib/Carboplatin/Paclitaxel in Previously Treated Ovarian or Breast Cancer Patients [online]. Stand: 02.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00316407 [Zugriff: 16.07.2019]. 2011.	A5
[126]	NCT00320541	ClinicalTrials.gov: NCT00320541. A Trial of Paclitaxel and Bevacizumab vs. Gemcitabine, Paclitaxel, and Bevacizumab in Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 07.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00320541 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A2
[127]	NCT00334802	ClinicalTrials.gov: NCT00334802. Combination Chemotherapy of Gemcitabine and Paclitaxel for Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 03.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00334802 [Zugriff: 16.07.2019]. 2010.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		16.07.2019]. 2010.	
[128]	NCT00336791	ClinicalTrials.gov: NCT00336791. Randomized Clinical Trial to Evaluate the Predictive Accuracy of a Gene Expression for Stage I-II Breast Cancer [online]. Stand: 02.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00336791 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A1
[129]	NCT00353717	ClinicalTrials.gov: NCT00353717. Combined Treatment of Cetuximab and Paclitaxel in Basal Like Breast Carcinoma [online]. Stand: 01.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00353717 [Zugriff: 16.07.2019]. 2009.	A5
[130]	NCT00356681	ClinicalTrials.gov: NCT00356681. A Study of AMG 706 or Bevacizumab, in Combination With Paclitaxel Chemotherapy, as Treatment for Breast Cancer [online]. Stand: 10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00356681 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A2
[131]	NCT00356811	ClinicalTrials.gov: NCT00356811. Lapatinib Combined With Paclitaxel For Patients With First-Line ErbB2-Amplified Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00356811 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[132]	NCT00368875	ClinicalTrials.gov: NCT00368875. Phase I-II Study of Vorinostat, Paclitaxel, and Bevacizumab in Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 11.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368875 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A5
[133]	NCT00370552	ClinicalTrials.gov: NCT00370552. A Trial of 2 Schedules of Ixabepilone Plus Bevacizumab and Paclitaxel Plus Bevacizumab for Breast Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00370552 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A2
[134]	NCT00373256	ClinicalTrials.gov: NCT00373256. A Study Of SU011248 Plus Paclitaxel Versus Bevacizumab Plus Paclitaxel In Patients With Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 09.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00373256 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A2
[135]	NCT00378313	ClinicalTrials.gov: NCT00378313. A Study of Gemcitabine, Epirubicin, and Paclitaxel Combination Chemotherapy Given Before Surgery to Patients With Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 11.2008. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378313 [Zugriff: 16.07.2019]. 2008.	A5
[136]	NCT00392392	ClinicalTrials.gov: NCT00392392. Preoperative Bevacizumab and Trastuzumab With ABI-007 and Carboplatin in HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 09.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392392 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A5
[137]	NCT00394082	ClinicalTrials.gov: NCT00394082. ABI-007 In Combination With Bevacizumab in Women With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 04.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00394082 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		16.07.2019]. 2016.	
[138]	NCT00394251	ClinicalTrials.gov: NCT00394251. Study of Dose-dense Adriamycin Plus Cytosan (AC) Followed by Either ABI-007 (Abraxane) or Taxol With Bevacizumab as Adjuvant Therapy for Patients With Breast Cancer [online]. Stand: 08.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00394251 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[139]	NCT00397761	ClinicalTrials.gov: NCT00397761. Capecitabine and Paclitaxel (Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation) in Treating Women Undergoing Surgery for Stage II or Stage III Breast Cancer [online]. Stand: 02.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397761 [Zugriff: 16.07.2019]. 2009.	A1
[140]	NCT00403130	ClinicalTrials.gov: NCT00403130. Phase 2 Study of Gemzar, Taxol & Avastin Combination as 1st Line Treatment for Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00403130 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[141]	NCT00404404	ClinicalTrials.gov: NCT00404404. ABI-007 and Bevacizumab in Treating Women With Recurrent or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404404 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A5
[142]	NCT00407888	ClinicalTrials.gov: NCT00407888. Doxorubicin Hydrochloride, Cyclophosphamide, and Filgrastim Followed By Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation With or Without Trastuzumab in Treating Patients With Breast Cancer Previously Treated With Surgery [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00407888 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[143]	NCT00429299	ClinicalTrials.gov: NCT00429299. Neoadjuvant Study With Chemotherapy, Lapatinib And Trastuzumab In Breast Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00429299 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1
[144]	NCT00431080	ClinicalTrials.gov: NCT00431080. Randomized Phase III Trial Comparing Sequential Administration of FE75C Followed by Docetaxel Versus Paclitaxel as Adjuvant Chemotherapy in Axillary Lymph Node (+) Breast Cancer [online]. Stand: 01.2008. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00431080 [Zugriff: 16.07.2019]. 2008.	A1
[145]	NCT00433420	ClinicalTrials.gov: NCT00433420. Combination Chemotherapy With or Without Fluorouracil and/or Pegfilgrastim in Treating Women With Node-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 08.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433420 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[146]	NCT00433511	ClinicalTrials.gov: NCT00433511. Doxorubicin Hydrochloride, Cyclophosphamide, and Paclitaxel With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Lymph Node-Positive or High-Risk, Lymph Node-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433511 [Zugriff:	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		16.07.2019]. 2017.	
[147]	NCT00434356	ClinicalTrials.gov: NCT00434356. A Study of Sunitinib in Combination With Bevacizumab and Paclitaxel in Previously Untreated Patients With Metastatic Breast Cancer (SABRE-B) [online]. Stand: 12.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00434356 [Zugriff: 16.07.2019]. 2009.	A2
[148]	NCT00436566	ClinicalTrials.gov: NCT00436566. Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed By Trastuzumab, Paclitaxel, and Lapatinib in Treating Patients With Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer That Has Been Removed By Surgery [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436566 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[149]	NCT00442260	ClinicalTrials.gov: NCT00442260. Doxorubicin HCL Liposome Injection (DOXIL) in Combination With Abraxane in Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00442260 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[150]	NCT00445458	ClinicalTrials.gov: NCT00445458. A Phase ½ Study of HKI-272 (Neratinib) in Combination With Paclitaxel (Taxol) in Subjects With Solid Tumors and Breast Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445458 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[151]	NCT00448305	ClinicalTrials.gov: NCT00448305. EndoTAG-1 in Triple Receptor Negative Breast Cancer Patients [online]. Stand: 01.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448305 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A2
[152]	NCT00455533	ClinicalTrials.gov: NCT00455533. Study to Assess Effectiveness of Giving Combination of Standard Chemotherapy Drugs Versus Combination of Standard Chemotherapy and New Drug Ixabepilone When Given Before Surgical Removal of Early Stage Breast Cancer [online]. Stand: 02.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00455533 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1
[153]	NCT00456846	ClinicalTrials.gov: NCT00456846. First Line Therapy for Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00456846 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[154]	NCT00467012	ClinicalTrials.gov: NCT00467012. Phase II Clinical Study of R435 (Bevacizumab) in Combination With Paclitaxel in Patients With Inoperable Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 04.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00467012 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[155]	NCT00470301	ClinicalTrials.gov: NCT00470301. Tipifarnib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Breast Cancer [online]. Stand: 05.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470301 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A5
[156]	NCT00470548	ClinicalTrials.gov: NCT00470548. Abraxane and Alimta in Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 01.2018. URL:	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470548 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	
[157]	NCT00472693	ClinicalTrials.gov: NCT00472693. Bevacizumab and Abraxane as Second-line Therapy in Triple Negative Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472693 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[158]	NCT00475670	ClinicalTrials.gov: NCT00475670. A Study of Herceptin (Trastuzumab) in Women With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 09.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475670 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[159]	NCT00476827	ClinicalTrials.gov: NCT00476827. A Phase II Safety and Tolerability Study of Bevacizumab When Added to Single-agent Chemotherapy to Treat Patient With Breast Cancer Metastatic to Brain [online]. Stand: 07.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00476827 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A5
[160]	NCT00479674	ClinicalTrials.gov: NCT00479674. Phase II Study With Abraxane, Bevacizumab and Carboplatin in Triple Negative Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00479674 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A5
[161]	NCT00479856	ClinicalTrials.gov: NCT00479856. Lapatinib In Combination With Chemotherapy In Subjects With Relapsed Breast Cancer [online]. Stand: 06.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00479856 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[162]	NCT00482391	ClinicalTrials.gov: NCT00482391. Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel, Trastuzumab, and Lapatinib in Treating Patients With HER2/Neu-Overexpressed Breast Cancer [online]. Stand: 05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482391 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[163]	NCT00486668	ClinicalTrials.gov: NCT00486668. A Study of AC Followed by a Combination of Paclitaxel Plus Trastuzumab or Lapatinib or Both Given Before Surgery to Patients With Operable HER2 Positive Invasive Breast Cancer [online]. Stand: 06.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00486668 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1
[164]	NCT00490139	ClinicalTrials.gov: NCT00490139. ALTTO (Adjuvant Lapatinib And/Or Trastuzumab Treatment Optimisation) Study; BIG 2-06/N063D [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00490139 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[165]	NCT00499083	ClinicalTrials.gov: NCT00499083. Paclitaxel, Cyclophosphamide, and Doxorubicin Followed by Autologous Dendritic Cells and Surgery With or Without Radiation Therapy and/or Hormone Therapy in Treating Women With Stage II or Stage III Breast Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499083 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		16.07.2019]. 2018.	
[166]	NCT00499525	ClinicalTrials.gov: NCT00499525. Phase 2b Study of Taxol Plus Sorafenib or Placebo in Patients With Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499525 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A3
[167]	NCT00499603	ClinicalTrials.gov: NCT00499603. Paclitaxel Followed by FEC Versus Paclitaxel and RAD001 Followed by FEC In Women With Breast Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499603 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1
[168]	NCT00503750	ClinicalTrials.gov: NCT00503750. Phase II Neoadjuvant Trial of Trastuzumab in Combination With Dose-Dense ABI-007 (Abraxane™) [online]. Stand: 06.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00503750 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[169]	NCT00503906	ClinicalTrials.gov: NCT00503906. Abraxane, Avastin, and Gemcitabine as First-Line Therapy for Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00503906 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[170]	NCT00511459	ClinicalTrials.gov: NCT00511459. Phase 2 Study of AMG 386 Plus Paclitaxel With or Without Bevacizumab as First Line Therapy in Her2-Negative Breast Cancer Patients [online]. Stand: 10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511459 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A2
[171]	NCT00513292	ClinicalTrials.gov: NCT00513292. Combination Chemotherapy and Paclitaxel Plus Trastuzumab in Treating Women With Palpable Breast Cancer That Can Be Removed by Surgery [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513292 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[172]	NCT00513695	ClinicalTrials.gov: NCT00513695. Sunitinib Malate, Paclitaxel, Doxorubicin Hydrochloride, and Cyclophosphamide Before Surgery in Treating Patients With Stage IIB-IIIC Breast Cancer [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513695 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[173]	NCT00518583	ClinicalTrials.gov: NCT00518583. Phase II Study in Patients With Operable Breast Cancer [online]. Stand: 01.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00518583 [Zugriff: 16.07.2019]. 2010.	A5
[174]	NCT00520975	ClinicalTrials.gov: NCT00520975. Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER-2/NEU [online]. Stand: 02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00520975 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[175]	NCT00524303	ClinicalTrials.gov: NCT00524303. Lapatinib +/- Trastuzumab In Addition To Standard Neoadjuvant Breast Cancer Therapy [online]. Stand: 11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00524303 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		16.07.2019]. 2016.	
[176]	NCT00532285	ClinicalTrials.gov: NCT00532285. Primary Paclitaxel Plus Gemcitabine in Patients With Stage II and III Breast Cancer [online]. Stand: 06.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532285 [Zugriff: 16.07.2019]. 2011.	A5
[177]	NCT00532857	ClinicalTrials.gov: NCT00532857. Phase II Study of Primary Chemotherapy With Paclitaxel, Gemcitabine, and Trastuzumab [online]. Stand: 01.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532857 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[178]	NCT00533936	ClinicalTrials.gov: NCT00533936. Trastuzumab or Observation After Combination Chemotherapy and Trastuzumab in Treating Patients Undergoing Surgery for Stage II or Stage III Breast Cancer [online]. Stand: 08.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00533936 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[179]	NCT00536939	ClinicalTrials.gov: NCT00536939. Trial of Paclitaxel, Bevacizumab, and Enzastaurin Versus Paclitaxel, Bevacizumab and Placebo for Breast Cancer [online]. Stand: 10.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536939 [Zugriff: 16.07.2019]. 2009.	A2
[180]	NCT00542191	ClinicalTrials.gov: NCT00542191. Phase II Trial of Neoadjuvant Metronomic Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00542191 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[181]	NCT00542451	ClinicalTrials.gov: NCT00542451. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00542451 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[182]	NCT00544232	ClinicalTrials.gov: NCT00544232. Preoperative Epirubicin Paclitaxel Aranesp Study (PREPARE) [online]. Stand: 02.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544232 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1
[183]	NCT00546156	ClinicalTrials.gov: NCT00546156. Preoperative Dose-dense Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel With Bevacizumab in Operable Breast Cancer [online]. Stand: 05.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546156 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A5
[184]	NCT00548899	ClinicalTrials.gov: NCT00548899. Neoadjuvant Chemotherapy Including Sorafenib in Women With Previously Untreated Primary Breast Cancer [online]. Stand: 03.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00548899 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A5
[185]	NCT00550771	ClinicalTrials.gov: NCT00550771. Phase II Trial to Compare the Safety of Two Chemotherapy Plus Trastuzumab Regimens as Adjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer (Study P05048) [online]. Stand: 06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00550771 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		16.07.2019]. 2017.	
[186]	NCT00553358	ClinicalTrials.gov: NCT00553358. Neo ALTTO (Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) Study [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00553358 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[187]	NCT00558545	ClinicalTrials.gov: NCT00558545. A Phase 1-2, XIAP Antisense AEG35156 With Weekly Paclitaxel in Patients With Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 12.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558545 [Zugriff: 16.07.2019]. 2009.	A5
[188]	NCT00559845	ClinicalTrials.gov: NCT00559845. A Study of Avastin (Bevacizumab) in Patients With Inflammatory or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00559845 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[189]	NCT00561119	ClinicalTrials.gov: NCT00561119. Maintenance Versus Observation After 6 Cycles of Gemcitabine Plus Paclitaxel in Pts With Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561119 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[190]	NCT00563953	ClinicalTrials.gov: NCT00563953. Caelyx as Primary Treatment for Patients With Breast Cancer and a History of Heart Disease and/or Age Over 65 Years [online]. Stand: 10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00563953 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[191]	NCT00567554	ClinicalTrials.gov: NCT00567554. Bevacizumab, Everolimus (RAD001), and Lapatinib as Neoadjuvant Chemotherapy Regimes for Primary Breast Cancer [online]. Stand: 02.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00567554 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1
[192]	NCT00574587	ClinicalTrials.gov: NCT00574587. Trial for Locally Advanced Her2 Positive Breast Cancer Using Paclitaxel, Trastuzumab, Doxorubicin and Cyclophosphamide on a Weekly Basis [online]. Stand: 07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574587 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A5
[193]	NCT00580333	ClinicalTrials.gov: NCT00580333. Preoperative Cisplatin and Bevacizumab in ER-, PR-, HER2 Negative Breast Cancer [online]. Stand: 12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00580333 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[194]	NCT00589238	ClinicalTrials.gov: NCT00589238. Paclitaxel, Doxorubicin, and Cyclophosphamide With Or Without Carboplatin in Treating Women With Locally Advanced Breast Cancer That Can Be Removed by Surgery [online]. Stand: 06.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00589238 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[195]	NCT00591851	ClinicalTrials.gov: NCT00591851. Phase II Study of Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide (AC) Followed By Paclitaxel With Trastuzumab in HER2/ NEU-Amplified Breast	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Cancer: Feasibility [online]. Stand: 12.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00591851 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	
[196]	NCT00600340	ClinicalTrials.gov: NCT00600340. 2-arm Trial of Paclitaxel Plus Bevacizumab vs. Capecitabine Plus Bevacizumab [online]. Stand: 02.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600340 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A2
[197]	NCT00607438	ClinicalTrials.gov: NCT00607438. A Phase II Study Of Abraxane and Nexavar in the First-Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00607438 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[198]	NCT00609791	ClinicalTrials.gov: NCT00609791. Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients of Different Ages With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00609791 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[199]	NCT00616967	ClinicalTrials.gov: NCT00616967. Carboplatin and Nab-Paclitaxel With or Without Vorinostat in Treating Women With Newly Diagnosed Operable Breast Cancer [online]. Stand: 07.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00616967 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A1
[200]	NCT00617942	ClinicalTrials.gov: NCT00617942. Neoadjuvant Carboplatin, Weekly Abraxane and Trastuzumab in HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00617942 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[201]	NCT00618657	ClinicalTrials.gov: NCT00618657. Carboplatin+Nab-paclitaxel, Plus Trastuzumab (HER2+) or Bevacizumab (HER2-) in the Neoadjuvant Setting [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618657 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[202]	NCT00618826	ClinicalTrials.gov: NCT00618826. A Study of Biweekly Gemcitabine, Paclitaxel, and Avastin in Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618826 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[203]	NCT00622466	ClinicalTrials.gov: NCT00622466. Sorafenib and Paclitaxel in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00622466 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[204]	NCT00629278	ClinicalTrials.gov: NCT00629278. Combination Chemotherapy and Trastuzumab in Treating Women With Stage I, Stage II, or Stage III HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 08.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629278 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[205]	NCT00629499	ClinicalTrials.gov: NCT00629499. Nanoparticle Albumin-Bound (Nab) Paclitaxel/Cyclophosphamide in Early-Stage Breast Cancer [online]. Stand: 09.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629499 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[206]	NCT00635050	ClinicalTrials.gov: NCT00635050. Therapy for Locally Advanced Breast Cancer Using Doxil, Paclitaxel, and Cyclophosphamide With Avastin [online]. Stand: 07.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00635050 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[207]	NCT00645177	ClinicalTrials.gov: NCT00645177. Phase 2 Study of ABT-869 in Combination With Paclitaxel Versus Paclitaxel Alone to Treat Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00645177 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A2
[208]	NCT00654836	ClinicalTrials.gov: NCT00654836. Carboplatin, Paclitaxel, and Bevacizumab in Treating Patients With Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00654836 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[209]	NCT00662129	ClinicalTrials.gov: NCT00662129. Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation, Gemcitabine, and Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00662129 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[210]	NCT00667251	ClinicalTrials.gov: NCT00667251. Chemotherapy and Lapatinib or Trastuzumab in Treating Women With HER2/Neu-Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667251 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[211]	NCT00668616	ClinicalTrials.gov: NCT00668616. Adjuvant Treatment of Breast Cancer With 1-3 Afflicted Lymph Nodes [online]. Stand: 07.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668616 [Zugriff: 16.07.2019]. 2010.	A1
[212]	NCT00669565	ClinicalTrials.gov: NCT00669565. Safety and Efficacy Study of Bavituximab Plus Paclitaxel and Carboplatin to Treat Breast Cancer [online]. Stand: 03.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669565 [Zugriff: 16.07.2019]. 2011.	A5
[213]	NCT00675259	ClinicalTrials.gov: NCT00675259. Phase II NCT (Neoadjuvant Chemotherapy) w/ Weekly Abraxane in Combination With Carboplatin & Bevacizumab in Breast Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00675259 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[214]	NCT00679029	ClinicalTrials.gov: NCT00679029. Combination Chemotherapy and Bevacizumab in Treating Women With HER2/Neu-Negative Stage II or Stage III Breast Cancer [online]. Stand: 12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00679029 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[215]	NCT00691379	ClinicalTrials.gov: NCT00691379. Weekly Paclitaxel/Carboplatin/Bevacizumab as First Line Therapy for Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 09.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691379 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[216]	NCT00691912	ClinicalTrials.gov: NCT00691912. Therapy of Metastatic Breast Cancer With Paclitaxel and Liposomal Doxorubicin [online].	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Stand: 09.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691912 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	
[217]	NCT00709761	ClinicalTrials.gov: NCT00709761. Phase II Lapatinib Plus Nab-Paclitaxel As First And Second Line Therapy In her2+ MBC [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00709761 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[218]	NCT00723125	ClinicalTrials.gov: NCT00723125. Carboplatin, Abraxane, Avastin as Neoadjuvant Therapy for Her2-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723125 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[219]	NCT00733408	ClinicalTrials.gov: NCT00733408. Nab-Paclitaxel and Bevacizumab Followed By Bevacizumab and Erlotinib in Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00733408 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[220]	NCT00748553	ClinicalTrials.gov: NCT00748553. A Phase I/II Clinical Trial of Vidaza With Abraxane in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors and Breast Cancer [online]. Stand: 07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00748553 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[221]	NCT00756470	ClinicalTrials.gov: NCT00756470. Phase II Neoadjuvant in Inflammatory Breast Cancer [online]. Stand: 11.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00756470 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[222]	NCT00768859	ClinicalTrials.gov: NCT00768859. Trastuzumab in a Neoadjuvant Regimen for HER2+ Breast Cancer - the TRAIN Study [online]. Stand: 05.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768859 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[223]	NCT00770809	ClinicalTrials.gov: NCT00770809. Paclitaxel and Trastuzumab With or Without Lapatinib in Treating Patients With Stage II or Stage III Breast Cancer That Can Be Removed by Surgery [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770809 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[224]	NCT00773695	ClinicalTrials.gov: NCT00773695. A Study of Bevacizumab (Avastin) in Combination With Neoadjuvant Treatment Regimens in Participants With Primary Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Negative Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00773695 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[225]	NCT00777673	ClinicalTrials.gov: NCT00777673. Preoperative Chemotherapy in Triple Negative Invasive Breast Cancer That Can be Removed by Surgery [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00777673 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A5
[226]	NCT00785291	ClinicalTrials.gov: NCT00785291. Paclitaxel, Nab-paclitaxel, or	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Ixabepilone With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage IIIC or Stage IV Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00785291 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	
[227]	NCT00789581	ClinicalTrials.gov: NCT00789581. A Randomized Trial of Ixempra Versus Taxol in Adjuvant Therapy of Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789581 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[228]	NCT00795899	ClinicalTrials.gov: NCT00795899. Taxol Epirubicin Cyclophosphamide Herceptin Neoadjuvant (TECHNO) [online]. Stand: 08.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795899 [Zugriff: 16.07.2019]. 2011.	A5
[229]	NCT00820170	ClinicalTrials.gov: NCT00820170. Dasatinib In Combination With Weekly Paclitaxel For Patients With Metastatic Breast Carcinoma CA 180 194 [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00820170 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[230]	NCT00821964	ClinicalTrials.gov: NCT00821964. Topical Imiquimod and Abraxane in Treating Patients With Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00821964 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[231]	NCT00846027	ClinicalTrials.gov: NCT00846027. A Study of Avastin (Bevacizumab) in Combination With Taxane-based Chemotherapy as First Line Treatment in Patients With HER-2 Negative Breast Cancer [online]. Stand: 07.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00846027 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[232]	NCT00849472	ClinicalTrials.gov: NCT00849472. Treatment With Pazopanib for Neoadjuvant Breast Cancer [online]. Stand: 03.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849472 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[233]	NCT00856492	ClinicalTrials.gov: NCT00856492. S0800, Nab-Paclitaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide, and Pegfilgrastim With or Without Bevacizumab in Treating Women With Inflammatory or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856492 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[234]	NCT00861705	ClinicalTrials.gov: NCT00861705. Paclitaxel With or Without Carboplatin and/or Bevacizumab Followed by Doxorubicin and Cyclophosphamide in Treating Patients With Breast Cancer That Can Be Removed by Surgery [online]. Stand: 12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861705 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[235]	NCT00866905	ClinicalTrials.gov: NCT00866905. Ixabepilone and Cyclophosphamide as Neoadjuvant Therapy in HER-2 Negative Breast Cancer [online]. Stand: 12.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866905 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[236]	NCT00876395	ClinicalTrials.gov: NCT00876395. Everolimus in Combination With Trastuzumab and Paclitaxel in the Treatment of HER2 Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00876395 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[237]	NCT00876486	ClinicalTrials.gov: NCT00876486. Evaluate the Efficacy and Safety of Genexol®-PM Compared to Genexol® in Recurrent or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00876486 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A2
[238]	NCT00887575	ClinicalTrials.gov: NCT00887575. Neoadjuvant Sunitinib With Paclitaxel/Carboplatin in Patients With Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 09.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00887575 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[239]	NCT00900627	ClinicalTrials.gov: NCT00900627. Phase I/II AZD8931/Paclitaxel in Treatment of Advanced Solid Tumours (Phase I) and Advanced Breast Cancer (Phase II) [online]. Stand: 01.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900627 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A2
[240]	NCT00912639	ClinicalTrials.gov: NCT00912639. A Clinical Trial of Paclitaxel Loaded Polymeric Micelle in Patients With Taxane-Pretreated Recurrent Breast Cancer [online]. Stand: 06.2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00912639 [Zugriff: 16.07.2019]. 2009.	A5
[241]	NCT00915018	ClinicalTrials.gov: NCT00915018. Study Evaluating Neratinib Plus Paclitaxel VS Trastuzumab Plus Paclitaxel In ErbB-2 Positive Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915018 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[242]	NCT00915603	ClinicalTrials.gov: NCT00915603. Trial of Paclitaxel/Bevacizumab +/- Everolimus for Patients With HER2-Negative Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915603 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A2
[243]	NCT00919880	ClinicalTrials.gov: NCT00919880. Comparison of Neo-adjuvant Weekly Paclitaxel With or Without Carboplatin in Early Breast Cancer [online]. Stand: 08.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00919880 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A1
[244]	NCT00930930	ClinicalTrials.gov: NCT00930930. Cisplatin and Paclitaxel With or Without Everolimus in Treating Patients With Stage II or Stage III Breast Cancer [online]. Stand: 05.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00930930 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A1
[245]	NCT00934895	ClinicalTrials.gov: NCT00934895. Phase I/II Study of Weekly Abraxane and RAD001 in Women With Locally Adv. or Metastatic Breast Ca [online]. Stand: 02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00934895 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[246]	NCT00944047	ClinicalTrials.gov: NCT00944047. Evaluate Trastuzumab Plus Standard Chemotherapy Given Before Surgery in Breast Cancer Patients With Low HER 2 Expression [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00944047 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[247]	NCT00951665	ClinicalTrials.gov: NCT00951665. A Study of Trastuzumab Emtansine, Paclitaxel, and Pertuzumab in Patients With HER2-Positive, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 06.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951665 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1
[248]	NCT00971945	ClinicalTrials.gov: NCT00971945. Rollover Study of Weekly Paclitaxel (BMS-181339) in Patients With Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 09.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00971945 [Zugriff: 16.07.2019]. 2010.	A5
[249]	NCT00979641	ClinicalTrials.gov: NCT00979641. Biweekly Avastin and Docetaxel as the First Line Treatment for Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00979641 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[250]	NCT01008150	ClinicalTrials.gov: NCT01008150. Phase II Randomized Trial Evaluating Neoadjuvant Therapy With Neratinib and/or Trastuzumab Followed by Postoperative Trastuzumab in Women With Locally Advanced HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01008150 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[251]	NCT01009983	ClinicalTrials.gov: NCT01009983. Paclitaxel, Carboplatin, and Panitumumab in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009983 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[252]	NCT01019616	ClinicalTrials.gov: NCT01019616. Alternative Non-cross-resistant Adjuvant Chemotherapy for Operable Breast Cancer Non-response to Primary Chemotherapy [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01019616 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[253]	NCT01023204	ClinicalTrials.gov: NCT01023204. Phase II Study of Weekly Paclitaxel (BMS-181339) in Patient With Breast Cancer [online]. Stand: 02.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023204 [Zugriff: 16.07.2019]. 2010.	A5
[254]	NCT01026116	ClinicalTrials.gov: NCT01026116. A Randomized Trial Comparing Epirubicin/Cyclophosphamide Followed by Weekly Paclitaxel Versus Epirubicin/Paclitaxel Followed by Weekly Paclitaxel as Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer Patients Less Than 40 Years Old [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026116 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[255]	NCT01031446	ClinicalTrials.gov: NCT01031446. Cisplatin, Paclitaxel, and	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Everolimus in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031446 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	
[256]	NCT01036087	ClinicalTrials.gov: NCT01036087. Panitumumab, Nab-paclitaxel and Carboplatin for HER2 Negative Inflammatory Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036087 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[257]	NCT01042379	ClinicalTrials.gov: NCT01042379. I-SPY 2 TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042379 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[258]	NCT01042925	ClinicalTrials.gov: NCT01042925. Study of XL147 (SAR245408) in Combination With Trastuzumab or Paclitaxel and Trastuzumab in Subjects With Metastatic Breast Cancer Who Have Progressed on a Previous Trastuzumab-based Regimen [online]. Stand: 06.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042925 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[259]	NCT01057069	ClinicalTrials.gov: NCT01057069. Neo Adjuvant Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01057069 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[260]	NCT01069796	ClinicalTrials.gov: NCT01069796. Bevacizumab + Paclitaxel + Capecitabine in Triple Negative Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01069796 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[261]	NCT01070706	ClinicalTrials.gov: NCT01070706. Phase Ib/II Study of Primary Chemotherapy With Paclitaxel, Gemcitabine, and Sunitinib [online]. Stand: 01.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01070706 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[262]	NCT01075100	ClinicalTrials.gov: NCT01075100. Ixabepilone + Carboplatin Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075100 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[263]	NCT01084863	ClinicalTrials.gov: NCT01084863. Evaluate Safety, Efficacy and Pharmacokinetics [online]. Stand: 02.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084863 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A1
[264]	NCT01084876	ClinicalTrials.gov: NCT01084876. Demonstrate Efficacy and Safety of Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084876 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A1
[265]	NCT01091428	ClinicalTrials.gov: NCT01091428. Alisertib (MLN8237) in Participants With Ovarian, Fallopian Tube or Peritoneal Cancer Preceded by Phase 1 Study of MLN8237 Plus Paclitaxel Treatment of Ovary or Breast Cancer [online]. Stand: 06.2018.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01091428 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	
[266]	NCT01094184	ClinicalTrials.gov: NCT01094184. A Study of Bevacizumab With Taxane Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01094184 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[267]	NCT01106898	ClinicalTrials.gov: NCT01106898. Cyclophosphamide and Paclitaxel With or Without Trastuzumab in Stage I-II Breast Cancer Who Have Undergone Surgery [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106898 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[268]	NCT01120158	ClinicalTrials.gov: NCT01120158. Paclitaxel Plus Bevacizumab for Older Patients With Breast Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120158 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[269]	NCT01120184	ClinicalTrials.gov: NCT01120184. A Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) Plus Pertuzumab/Pertuzumab Placebo Versus Trastuzumab [Herceptin] Plus a Taxane in Participants With Metastatic Breast Cancer (MARIANNE) [online]. Stand: 11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120184 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[270]	NCT01131195	ClinicalTrials.gov: NCT01131195. Metronomic Therapy in Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131195 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[271]	NCT01134250	ClinicalTrials.gov: NCT01134250. Combination Therapy of F16IL2 and Paclitaxel in Solid Tumour Patients [online]. Stand: 10.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134250 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[272]	NCT01134523	ClinicalTrials.gov: NCT01134523. Regimens Comparison for Breast Cancers of Positive Lymph Nodes [online]. Stand: 03.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134523 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[273]	NCT01137994	ClinicalTrials.gov: NCT01137994. A Phase II, Randomized, Open-label Study of Lapatinib Plus Chemotherapy Versus Trastuzumab Plus Chemotherapy in HER2-positive and p95HER2-positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 03.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137994 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[274]	NCT01138046	ClinicalTrials.gov: NCT01138046. Phase I/II Study of Lapatinib in Combination With Paclitaxel as 1L Chemotherapy for ErbB2-positive MBC [online]. Stand: 10.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01138046 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[275]	NCT01147016	ClinicalTrials.gov: NCT01147016. Targeted T Cells After Neoadjuvant Chemotherapy in Treating Women With Stage II or III Breast Cancer Undergoing Surgery [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147016 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[276]	NCT01149798	ClinicalTrials.gov: NCT01149798. A Combination of Abraxane and Cisplatin in Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01149798 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[277]	NCT01150513	ClinicalTrials.gov: NCT01150513. Docetaxel+Carboplatin vs Epirubicin+Cyclophosphamide Followed by Docetaxel as Adjuvant Treatment in Triple-negative Breast Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01150513 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[278]	NCT01156753	ClinicalTrials.gov: NCT01156753. A Study of CDX-011 (CR011-vcMMAE) in Patients With Advanced GPNMB-expressing Breast Cancer [online]. Stand: 07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156753 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A3
[279]	NCT01156961	ClinicalTrials.gov: NCT01156961. A Study of The Safety Profile of First-line Avastin (Bevacizumab) in Combination With Paclitaxel in Patients With Locally Recurrent or Metastatic Her2-negative Breast Cancer (AVATAX) [online]. Stand: 11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156961 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[280]	NCT01163929	ClinicalTrials.gov: NCT01163929. A Study to Look at the Combination of Chemotherapy, Trastuzumab and RAD001 in HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 10.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163929 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[281]	NCT01167192	ClinicalTrials.gov: NCT01167192. Neoadjuvant Platinum-based Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167192 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[282]	NCT01169870	ClinicalTrials.gov: NCT01169870. Genexol-PM Versus Paclitaxel in Anthracycline-pretreated Metastatic Breast Cancer Patients [online]. Stand: 01.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169870 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A2
[283]	NCT01170143	ClinicalTrials.gov: NCT01170143. Efficacy and Safety Study of Trastuzumab, Paclitaxel and Carboplatin on HER2+ Preoperative Breast Cancer [online]. Stand: 07.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01170143 [Zugriff: 16.07.2019]. 2010.	A1
[284]	NCT01172223	ClinicalTrials.gov: NCT01172223. Primary Chemotherapy in Patients With HER2-positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01172223 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[285]	NCT01180335	ClinicalTrials.gov: NCT01180335. Standard Neoadjuvant Chemotherapy Versus Genomic Driven Chemotherapy in Patients With Breast Cancer [online]. Stand: 03.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01180335 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[286]	NCT01186991	ClinicalTrials.gov: NCT01186991. Study Evaluating the Safety and Efficacy of Onartuzumab And/or Bevacizumab in Combination With Paclitaxel in Participants With Metastatic, Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01186991 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A2
[287]	NCT01190982	ClinicalTrials.gov: NCT01190982. Efficacy and Safety Study of LEP-ETU to Treat Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01190982 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[288]	NCT01194869	ClinicalTrials.gov: NCT01194869. Preoperative Trial of Sorafenib in Combination With Cisplatin Followed by Paclitaxel for Early Stage Breast Cancer [online]. Stand: 10.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01194869 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[289]	NCT01200212	ClinicalTrials.gov: NCT01200212. A Randomized Study to Determine the Efficacy of a Taxane and Bevacizumab With or Without Capecitabine as First Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01200212 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A2
[290]	NCT01203267	ClinicalTrials.gov: NCT01203267. Weekly Paclitaxel Plus Carboplatin in Preoperative Treatment of Breast Cancer [online]. Stand: 09.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203267 [Zugriff: 16.07.2019]. 2010.	A5
[291]	NCT01204125	ClinicalTrials.gov: NCT01204125. Two Regimens of SAR240550/Weekly Paclitaxel and Paclitaxel Alone as Neoadjuvant Therapy in Triple Negative Breast Cancer Patients [online]. Stand: 03.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204125 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[292]	NCT01204437	ClinicalTrials.gov: NCT01204437. Adjuvant Chemotherapy for Elderly Non Frail Patients With an Increased Risk for Relapse of a Primary Carcinoma of the Breast [online]. Stand: 02.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204437 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1
[293]	NCT01205217	ClinicalTrials.gov: NCT01205217. Lapatinib or Trastuzumab Given Prior to Surgery With Chemotherapy in Patients With Early Breast Cancer [online]. Stand: 06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01205217 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[294]	NCT01207102	ClinicalTrials.gov: NCT01207102. Study Of Abraxane® And Carboplatin As First-Line Treatment For Triple Negative Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01207102 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[295]	NCT01220128	ClinicalTrials.gov: NCT01220128. Evaluation of an Anti-cancer Immunotherapy Combined With Standard Neoadjuvant Treatment in Patients With WT1-positive Primary Invasive Breast Cancer [online]. Stand: 05.2017. URL:	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220128 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	
[296]	NCT01221870	ClinicalTrials.gov: NCT01221870. Teseaxel as First-line Therapy for Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01221870 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[297]	NCT01227408	ClinicalTrials.gov: NCT01227408. Neoadjuvant Doxorubicin, Polyglutamate Paclitaxel, Capecitabine and Metronomic Chemotherapy in Breast Cancer [online]. Stand: 05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227408 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[298]	NCT01256762	ClinicalTrials.gov: NCT01256762. Imetelstat in Combination With Paclitaxel (With or Without Bevacizumab) in Patients With Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01256762 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A2
[299]	NCT01271725	ClinicalTrials.gov: NCT01271725. LUX-Breast 2; Afatinib in HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor)-Treatment Failures [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01271725 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[300]	NCT01275677	ClinicalTrials.gov: NCT01275677. Chemotherapy With or Without Trastuzumab After Surgery in Treating Women With Invasive Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275677 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[301]	NCT01276041	ClinicalTrials.gov: NCT01276041. Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in the Treatment of Metastatic HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01276041 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[302]	NCT01276769	ClinicalTrials.gov: NCT01276769. Comparison Study of Neoadjuvant Paclitaxel Plus Carboplatin/Epirubicin Treatment in Triple-negative Breast Cancer [online]. Stand: 11.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01276769 [Zugriff: 16.07.2019]. 2011.	A5
[303]	NCT01287624	ClinicalTrials.gov: NCT01287624. Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Gemcitabine Plus Paclitaxel in Triple Negative Breast Cancer (TNBC) [online]. Stand: 03.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01287624 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A2
[304]	NCT01301729	ClinicalTrials.gov: NCT01301729. A Study of Herceptin (Trastuzumab) in Combination With a Taxane in Participants With HER2-Positive Breast Cancer Who Relapsed After (Neo)Adjuvant Herceptin Treatment [online]. Stand: 12.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01301729 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[305]	NCT01303679	ClinicalTrials.gov: NCT01303679. 1st Line Treatment of Bevacizumab-Taxane vs Bevacizumab-Exemestane in Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01303679 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		16.07.2019]. 2018.	
[306]	NCT01306942	ClinicalTrials.gov: NCT01306942. Dasatinib In Combination With Trastuzumab And Paclitaxel In First Line Treatment Of Her2-Positive MBC Patients [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306942 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[307]	NCT01307891	ClinicalTrials.gov: NCT01307891. Abraxane With or Without Tigatuzumab in Patients With Metastatic, Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01307891 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A3
[308]	NCT01309607	ClinicalTrials.gov: NCT01309607. Study of Preoperative Weekly Paclitaxel and Carboplatin With Lapatinib (Tykerb®) in Patients With ErbB2-Positive Stage I-III Breast Cancer [online]. Stand: 10.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309607 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[309]	NCT01313117	ClinicalTrials.gov: NCT01313117. Alpha-lipoic Acid in Patients at Risk for Paclitaxel Induced Neuropathy [online]. Stand: 10.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313117 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[310]	NCT01314833	ClinicalTrials.gov: NCT01314833. Efficacy Study of Adjuvant Chemotherapy for Chinese Primary Breast Cancer Patients [online]. Stand: 03.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314833 [Zugriff: 16.07.2019]. 2011.	A1
[311]	NCT01320111	ClinicalTrials.gov: NCT01320111. Breast Cancer Study: Paclitaxel Versus Paclitaxel Plus Sorafenib in Second- or Third-line Treatment [online]. Stand: 02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01320111 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[312]	NCT01321775	ClinicalTrials.gov: NCT01321775. Bevacizumab and Trastuzumab With Weekly Paclitaxel Followed, After Surgery, by Encapsulated Liposomal Doxorubicin, Cyclophosphamide and Trastuzumab as Adjuvant Treatment After Surgery on Women With Her2+ Breast Cancer [online]. Stand: 03.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01321775 [Zugriff: 16.07.2019]. 2011.	A5
[313]	NCT01329627	ClinicalTrials.gov: NCT01329627. Feasibility Study of Metronomic Chemotherapy for Locally Advanced HER2-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 05.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329627 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[314]	NCT01329640	ClinicalTrials.gov: NCT01329640. Feasibility Study of Metronomic Chemotherapy for Locally Advanced Her2- Positive Breast Cancer (TraQ-Me 01) [online]. Stand: 05.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329640 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[315]	NCT01340430	ClinicalTrials.gov: NCT01340430. Neoadjuvant 5-fluorouracil, Epirubicin and Cyclophosphamide (FEC) Followed by Weekly Paclitaxel and Trastuzumab in Her2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 10.2018. URL:	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340430 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	
[316]	NCT01358877	ClinicalTrials.gov: NCT01358877. A Study of Pertuzumab in Addition to Chemotherapy and Trastuzumab as Adjuvant Therapy in Participants With Human Epidermal Growth Receptor 2 (HER2)-Positive Primary Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358877 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[317]	NCT01367288	ClinicalTrials.gov: NCT01367288. Comparative Study of Neoadjuvant Chemotherapy With and Without Zometa for Management of Locally Advanced Breast Cancers [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01367288 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[318]	NCT01378533	ClinicalTrials.gov: NCT01378533. The Trial Comparing Dose-dense AC-T With PC as Adjuvant Therapy for TNBC [online]. Stand: 12.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378533 [Zugriff: 16.07.2019]. 2011.	A1
[319]	NCT01416558	ClinicalTrials.gov: NCT01416558. Nab-paclitaxel in Metastatic Breast Cancer Patients Failing Solvent Based Taxane (Tiffany) [online]. Stand: 05.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01416558 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A5
[320]	NCT01421472	ClinicalTrials.gov: NCT01421472. A Trial of Preoperative MM-121 With Paclitaxel in HER2-negative Breast Cancer [online]. Stand: 05.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421472 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1
[321]	NCT01423695	ClinicalTrials.gov: NCT01423695. Weekly Paclitaxel and Trastuzumab in Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01423695 [Zugriff: 16.07.2019]. 2011.	A5
[322]	NCT01426880	ClinicalTrials.gov: NCT01426880. Addition of Carboplatin to Neoadjuvant Therapy for Triple-negative and HER2-positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 02.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426880 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1
[323]	NCT01428414	ClinicalTrials.gov: NCT01428414. Efficacy and Safety Study of Trastuzumab and Paclitaxel Based Regimens to Treat HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 08.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01428414 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A1
[324]	NCT01432223	ClinicalTrials.gov: NCT01432223. Primary Chemotherapy With Anthracycline Followed by Nab-paclitaxel and Trastuzumab [online]. Stand: 04.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432223 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A5
[325]	NCT01433614	ClinicalTrials.gov: NCT01433614. Epirubicin and Paclitaxel, Alone or Together With Capecitabine as First Line Treatment in Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 09.2015. URL:	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01433614 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	
[326]	NCT01446016	ClinicalTrials.gov: NCT01446016. Chloroquine With Taxane Chemotherapy for Advanced or Metastatic Breast Cancer After Anthracycline Failure (CAT) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446016 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[327]	NCT01463072	ClinicalTrials.gov: NCT01463072. Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Older Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01463072 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[328]	NCT01480583	ClinicalTrials.gov: NCT01480583. GRN1005 Alone or in Combination With Trastuzumab in Breast Cancer Patients With Brain Metastases [online]. Stand: 07.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480583 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[329]	NCT01484080	ClinicalTrials.gov: NCT01484080. Neoadjuvant Paclitaxel Versus BIBF 1120 Priming Followed by BIBF 1120 Plus Paclitaxel in Early HER-2 Negative Breast Cancer With Proteomic and Dynamic Imaging Correlates [online]. Stand: 04.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484080 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A1
[330]	NCT01491737	ClinicalTrials.gov: NCT01491737. A Study of Pertuzumab in Combination With Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor in Participants With Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive and Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491737 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[331]	NCT01492101	ClinicalTrials.gov: NCT01492101. The BEACON Study (Breast Cancer Outcomes With NKTR-102) [online]. Stand: 08.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492101 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A3
[332]	NCT01495247	ClinicalTrials.gov: NCT01495247. Phase Ib/II Trial of BEZ235 With Paclitaxel in Patients With HER2 Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495247 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[333]	NCT01501487	ClinicalTrials.gov: NCT01501487. MINT I Multi- Institutional Neo-adjuvant Therapy MammaPrint Project I [online]. Stand: 06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01501487 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[334]	NCT01506609	ClinicalTrials.gov: NCT01506609. The Study Evaluating Efficacy And Tolerability Of Veliparib in Combination With Temozolomide or In Combination With Carboplatin and Paclitaxel Versus Placebo in Subjects With BRCA1 and BRCA2 Mutation and Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01506609 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[335]	NCT01512199	ClinicalTrials.gov: NCT01512199. Phase 1b/2 Study of U3-1287	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		in Combination With Trastuzumab Plus Paclitaxel in Newly Diagnosed Metastatic Breast Cancer (MBC) [online]. Stand: 10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01512199 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	
[336]	NCT01525966	ClinicalTrials.gov: NCT01525966. Carboplatin and Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation Before Surgery in Treating Patients With Locally Advanced or Inflammatory Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01525966 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[337]	NCT01526369	ClinicalTrials.gov: NCT01526369. A Randomized Study of TH Versus THL in First Line Treatment of HER2-positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526369 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[338]	NCT01537536	ClinicalTrials.gov: NCT01537536. Trial of Neoadjuvant EndoTAG-1 in Combination With Paclitaxel in HER2-negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01537536 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A5
[339]	NCT01547741	ClinicalTrials.gov: NCT01547741. Docetaxel and Cyclophosphamide Compared to Anthracycline-Based Chemotherapy in Treating Women With HER2-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01547741 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[340]	NCT01550848	ClinicalTrials.gov: NCT01550848. A Phase II Study of Abraxane Gemcitabine Combination in Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 09.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01550848 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A5
[341]	NCT01565499	ClinicalTrials.gov: NCT01565499. Neoadjuvant Treatment With Nab-paclitaxel for Patients With Stage II and III Luminal Breast Cancer [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565499 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[342]	NCT01566799	ClinicalTrials.gov: NCT01566799. Metformin Plus Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer [online]. Stand: 03.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01566799 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[343]	NCT01572038	ClinicalTrials.gov: NCT01572038. A Study of Pertuzumab in Combination With Trastuzumab (Herceptin) and a Taxane in First-Line Treatment in Participants With Human Epidermal Growth Factor 2 (HER2)-Positive Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572038 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[344]	NCT01572727	ClinicalTrials.gov: NCT01572727. A Study of the Experimental Drug BKM120 With Paclitaxel in Patients With HER2 Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer, With or Without PI3K Activation [online]. Stand: 03.2017. URL:	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572727 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	
[345]	NCT01583426	ClinicalTrials.gov: NCT01583426. Nanoparticle-based Paclitaxel vs Solvent-based Paclitaxel as Part of Neoadjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer (GeparSepto) [online]. Stand: 10.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01583426 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1
[346]	NCT01593020	ClinicalTrials.gov: NCT01593020. Neoadjuvant Study of Sequential Eribulin Followed by FAC Compared to Sequential Paclitaxel Followed by FEC in Early Stage Breast Cancer Not Overexpressing HER-2 [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593020 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[347]	NCT01594177	ClinicalTrials.gov: NCT01594177. Dual Blockage With Afatinib and Trastuzumab as Neoadjuvant Treatment for Patients With Locally Advanced or Operable Breast Cancer Receiving Taxane-anthracycline Containing Chemotherapy [online]. Stand: 03.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01594177 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[348]	NCT01617668	ClinicalTrials.gov: NCT01617668. A Randomized, Phase 2, Neoadjuvant Study of Weekly Paclitaxel With or Without LCL161 in Patients With Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 10.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01617668 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1
[349]	NCT01618136	ClinicalTrials.gov: NCT01618136. An Open-Label, Multicenter, Phase ½ Study of Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor E7449 as Single Agent in Subjects With Advanced Solid Tumors or With B-cell Malignancies and in Combination With Temozolomide (TMZ) or With Carboplatin and Paclitaxel in Subjects With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618136 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[350]	NCT01619111	ClinicalTrials.gov: NCT01619111. DETECT III - A Multicenter, Phase III Study to Compare Standard Therapy +/- Lapatinib in HER2-ve MBC-Patients With HER2+ve CTCs [online]. Stand: 06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619111 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[351]	NCT01625286	ClinicalTrials.gov: NCT01625286. Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 When Combined With Paclitaxel in Breast Cancer Patients [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625286 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[352]	NCT01625429	ClinicalTrials.gov: NCT01625429. Neoadjuvant Study of Nab-paclitaxel Plus Carboplatin in Breast Cancer [online]. Stand: 11.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625429 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[353]	NCT01644890	ClinicalTrials.gov: NCT01644890. A Phase III Study of NK105 in Patients With Breast Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644890 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		16.07.2019]. 2017.	
[354]	NCT01646034	ClinicalTrials.gov: NCT01646034. High Dose Chemotherapy in Oligo-metastatic Homologous Recombination Deficient Breast Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646034 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A2
[355]	NCT01647672	ClinicalTrials.gov: NCT01647672. Efficacy and Safety With Albumin-bound Paclitaxel (Abraxane) in the TAC as Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer [online]. Stand: 07.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647672 [Zugriff: 16.07.2019]. 2012.	A5
[356]	NCT01656538	ClinicalTrials.gov: NCT01656538. A Study of Reolysin For Patients With Advanced/Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01656538 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A3
[357]	NCT01663727	ClinicalTrials.gov: NCT01663727. Study To Evaluate the Efficacy and Safety Of Bevacizumab, and Associated Biomarkers, In Combination With Paclitaxel Compared With Paclitaxel Plus Placebo as First-line Treatment Of Patients With Her2-Negative Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01663727 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[358]	NCT01669239	ClinicalTrials.gov: NCT01669239. Study of Neoadjuvant Myocet®, Paclitaxel, Pertuzumab, and Trastuzumab in HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01669239 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[359]	NCT01672671	ClinicalTrials.gov: NCT01672671. BRCA1-associated DNA Repair Dysfunction in Patients With Early Triple Negative Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Platinum-based Chemotherapy [online]. Stand: 11.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672671 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A5
[360]	NCT01679743	ClinicalTrials.gov: NCT01679743. GRN1005 for Brain Metastases From Breast or Lung Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01679743 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[361]	NCT01688609	ClinicalTrials.gov: NCT01688609. Lapatinib Ditosylate, Trastuzumab, Paclitaxel, and Surgery in Treating Patients With Breast Cancer [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688609 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[362]	NCT01690702	ClinicalTrials.gov: NCT01690702. Study of Nab-Paclitaxel in High Risk Early Breast Cancer [online]. Stand: 07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01690702 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[363]	NCT01697293	ClinicalTrials.gov: NCT01697293. Triciribine Phosphate, Paclitaxel, Doxorubicin Hydrochloride, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Stage IIB-IV Breast Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL:	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697293 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	
[364]	NCT01698281	ClinicalTrials.gov: NCT01698281. Phase 2 Trial of AEZS-108 in Chemotherapy Refractory in Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01698281 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[365]	NCT01705691	ClinicalTrials.gov: NCT01705691. Comparison of Neoadjuvant Chemotherapy With Weekly Paclitaxel or Eribulin Followed by A/C in Women With Locally Advanced HER2-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705691 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[366]	NCT01722968	ClinicalTrials.gov: NCT01722968. A Biomarker Study in Patients With HER2-negative Metastatic Breast Cancer Treated With Bevacizumab and Paclitaxel [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722968 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[367]	NCT01730833	ClinicalTrials.gov: NCT01730833. Pertuzumab, Trastuzumab, and Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With HER2-Positive Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730833 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[368]	NCT01740336	ClinicalTrials.gov: NCT01740336. A Study of Paclitaxel With GDC-0941 Versus Paclitaxel With Placebo in Participants With Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740336 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[369]	NCT01745367	ClinicalTrials.gov: NCT01745367. Tivozanib Hydrochloride in Combination With Paclitaxel Versus Placebo With Paclitaxel in Patients With Locally Recurrent or Metastatic Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745367 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A2
[370]	NCT01746225	ClinicalTrials.gov: NCT01746225. Schedules of Nab-Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746225 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A3
[371]	NCT01750073	ClinicalTrials.gov: NCT01750073. Paclitaxel and Cyclophosphamide With or Without Trastuzumab Before Surgery in Treating Patients With Previously Untreated Breast Cancer [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01750073 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[372]	NCT01763710	ClinicalTrials.gov: NCT01763710. Neurotoxicity Characterization Study of Nab-paclitaxel Versus Conventional Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763710 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1
[373]	NCT01764022	ClinicalTrials.gov: NCT01764022. A Safety and Efficacy Study	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		of BCD-022 With Paclitaxel Compared to Herceptin With Paclitaxel in HER2+ Metastatic Breast Cancer Patients [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01764022 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	
[374]	NCT01764087	ClinicalTrials.gov: NCT01764087. A Study of KX2-391 With Paclitaxel in Patients With Solid Tumors [online]. Stand: 05.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01764087 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A5
[375]	NCT01779050	ClinicalTrials.gov: NCT01779050. Effect of Trastuzumab on Disease Free Survival in Early Stage HER2-Negative Breast Cancer Patients With ERBB2 Expressing Disseminated Tumor Cells [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779050 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[376]	NCT01779206	ClinicalTrials.gov: NCT01779206. ADAPT - Adjuvant Dynamic Marker-Adjusted Personalized Therapy Trial Optimizing Risk Assessment and Therapy Response Prediction in Early Breast Cancer [online]. Stand: 05.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779206 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A1
[377]	NCT01779479	ClinicalTrials.gov: NCT01779479. Efficacy and Safety of Cabazitaxel Versus Weekly Paclitaxel as Neo-adjuvant Treatment in Patients With Triple Negative or Luminal B/HER2 Normal BC (GENEVIEVE) [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779479 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[378]	NCT01784120	ClinicalTrials.gov: NCT01784120. A Phase II Trial of Doxorubicin and Genexol-PM in Patients With Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 02.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784120 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[379]	NCT01792050	ClinicalTrials.gov: NCT01792050. Study of Chemotherapy in Combination With IDO Inhibitor in Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01792050 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[380]	NCT01796197	ClinicalTrials.gov: NCT01796197. Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab as Pre-Op for Inflammatory BrCa [online]. Stand: 09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796197 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[381]	NCT01815242	ClinicalTrials.gov: NCT01815242. Adjuvant Dynamic Marker-Adjusted Personalized Therapy Trial Optimizing Risk Assessment and Therapy Response Prediction in Early Breast Cancer - Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815242 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A1
[382]	NCT01816594	ClinicalTrials.gov: NCT01816594. NeoPHOEBE: Neoadjuvant Trastuzumab + BKM120 in Combination With Weekly Paclitaxel in HER2-positive Primary Breast Cancer [online]. Stand: 09.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01816594	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	
[383]	NCT01817452	ClinicalTrials.gov: NCT01817452. A Prospective, Randomized Multicenter, Open-label Comparison of Preoperative Combination of Trastuzumab and Pertuzumab With or Without Concurrent Taxane Chemotherapy Given for Twelve Weeks in Patients With Operable HER2+/HR- Breast Cancer Within the ADAPT Protocol [online]. Stand: 05.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817452 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A1
[384]	NCT01818063	ClinicalTrials.gov: NCT01818063. Carboplatin and Combination Chemotherapy With or Without Veliparib in Treating Patients With Stage IIB-IIIC Breast Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818063 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[385]	NCT01822314	ClinicalTrials.gov: NCT01822314. Neoadjuvant Chemotherapy With Nab-paclitaxel in Women With HER2-negative High-risk Breast Cancer [online]. Stand: 06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822314 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[386]	NCT01827163	ClinicalTrials.gov: NCT01827163. Paclitaxel With Trastuzumab and Lapatinib in HER2-Positive Early Stage Breast Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827163 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[387]	NCT01830244	ClinicalTrials.gov: NCT01830244. IST Neoadjuvant Abraxane in Newly Diagnosed Breast Cancer [online]. Stand: 07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830244 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[388]	NCT01835236	ClinicalTrials.gov: NCT01835236. Trastuzumab & Pertuzumab Followed by T-DM1 in MBC [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835236 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[389]	NCT01847001	ClinicalTrials.gov: NCT01847001. Study of Propranolol in Newly Diagnosed Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01847001 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[390]	NCT01853748	ClinicalTrials.gov: NCT01853748. T-DM1 vs Paclitaxel/Trastuzumab for Breast (ATEMPT Trial) [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853748 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[391]	NCT01855828	ClinicalTrials.gov: NCT01855828. Phase 2 Trial of Pertuzumab and Trastuzumab With Weekly Paclitaxel and Chemotherapy for HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855828 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[392]	NCT01881230	ClinicalTrials.gov: NCT01881230. Evaluate Risk/Benefit of Nab Paclitaxel in Combination With Gemcitabine and Carboplatin Compared to Gemcitabine and Carboplatin in Triple Negative Metastatic Breast Cancer (or Metastatic Triple Negative Breast	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Cancer) [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01881230 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	
[393]	NCT01891357	ClinicalTrials.gov: NCT01891357. Phase II Trial to Validate Markers for a Response Evaluation of a Combined Therapy in Patients With HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 08.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01891357 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A5
[394]	NCT01898117	ClinicalTrials.gov: NCT01898117. Triple-B Study; Carboplatin-cyclophosphamide Versus Paclitaxel With or Without Atezolizumab as First-line Treatment in Advanced Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898117 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[395]	NCT01901146	ClinicalTrials.gov: NCT01901146. Efficacy and Safety Study of ABP 980 Compared With Trastuzumab in Subjects With HER2 Positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01901146 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[396]	NCT01917578	ClinicalTrials.gov: NCT01917578. Study of Breast Cancer Shrinkage Modes After Neoadjuvant Chemotherapy With Whole-mount Serial Sections and Three-dimensional Pathological and MRI Reconstruction [online]. Stand: 08.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01917578 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A5
[397]	NCT01935492	ClinicalTrials.gov: NCT01935492. 8 Continuous vs 8 Intermittent Cycles in First and Second Line in HER2/Neu Neg Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01935492 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A2
[398]	NCT01938833	ClinicalTrials.gov: NCT01938833. Romidepsin and Abraxane in Treating Patients With Metastatic Inflammatory Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938833 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[399]	NCT01940497	ClinicalTrials.gov: NCT01940497. A Study of the Safety of Subcutaneously Administered Trastuzumab (Herceptin) in Participants With Early and Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940497 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[400]	NCT01953445	ClinicalTrials.gov: NCT01953445. Paclitaxel and BKM120 Before Surgery in Treating Patients With Stage II or III Estrogen Receptor-Positive and HER2-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 12.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953445 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[401]	NCT01953536	ClinicalTrials.gov: NCT01953536. Safety and Efficacy Study of Vintafolide and Vintafolide Plus Paclitaxel Compared to Paclitaxel Alone in Participants With Triple Negative Breast	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Cancer (TNBC) (MK-8109-004) [online]. Stand: 12.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953536 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	
[402]	NCT01953926	ClinicalTrials.gov: NCT01953926. Neratinib HER Mutation Basket Study (SUMMIT) [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953926 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[403]	NCT01959490	ClinicalTrials.gov: NCT01959490. Trastuzumab and Pertuzumab or Bevacizumab With Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-III Breast Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959490 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[404]	NCT01964391	ClinicalTrials.gov: NCT01964391. A Study of Participant Satisfaction and Safety With Subcutaneously Administered Trastuzumab (Herceptin) in Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01964391 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[405]	NCT01966471	ClinicalTrials.gov: NCT01966471. A Study of Trastuzumab Emtansine (Kadcyla) Plus Pertuzumab (Perjeta) Following Anthracyclines in Comparison With Trastuzumab (Herceptin) Plus Pertuzumab and a Taxane Following Anthracyclines as Adjuvant Therapy in Participants With Operable HER2-Positive Primary Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966471 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[406]	NCT01969032	ClinicalTrials.gov: NCT01969032. Induction Preoperative Chemotherapy for Patients With Locally Advanced Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 11.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969032 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[407]	NCT01973660	ClinicalTrials.gov: NCT01973660. PAM50 HER2-enriched Phenotype as a Predictor of Response to Dual HER2 Blockade in HER2-positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973660 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[408]	NCT01980277	ClinicalTrials.gov: NCT01980277. Phase Ib/II Study of LY2780301 in Combination With Weekly PACLITAXEL in HER2-metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980277 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[409]	NCT01982448	ClinicalTrials.gov: NCT01982448. Cisplatin vs Paclitaxel for Triple Neg [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982448 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[410]	NCT01989676	ClinicalTrials.gov: NCT01989676. A Study Of PF-05280014 [Trastuzumab-Pfizer] Or Herceptin® [Trastuzumab-EU] Plus Paclitaxel In HER2 Positive First Line Metastatic Breast Cancer Treatment (REFLECTIONS B327-02) [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989676 [Zugriff:	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		16.07.2019]. 2019.	
[411]	NCT01989780	ClinicalTrials.gov: NCT01989780. Bevacizumab Plus Paclitaxel Optimization Study With Interventional Aintenance Endocrine Therapy in Breast Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989780 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[412]	NCT01996267	ClinicalTrials.gov: NCT01996267. Neoadjuvant Chemotherapy in HER2 Positive Breast Cancer, TRAIN-2 [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996267 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[413]	NCT01998906	ClinicalTrials.gov: NCT01998906. A Study of Herceptin (Trastuzumab) in Combination Chemotherapy in Women With Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 10.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998906 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A1
[414]	NCT02015676	ClinicalTrials.gov: NCT02015676. A Study of Herceptin (Trastuzumab) in Combination Chemotherapy in Patients With Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 03.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015676 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A5
[415]	NCT02018458	ClinicalTrials.gov: NCT02018458. Safety Study Of Chemotherapy Combined With Dendritic Cell Vaccine to Treat Breast Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02018458 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[416]	NCT02019277	ClinicalTrials.gov: NCT02019277. A Study of Pertuzumab and Trastuzumab Subcutaneous (SC) Treatment in Combination With a Taxane in Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02019277 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[417]	NCT02024568	ClinicalTrials.gov: NCT02024568. Exploratory Study on the Use of Pregabalin for the Treatment of Taxol Related Arthralgia-Myalgia [online]. Stand: 12.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02024568 [Zugriff: 16.07.2019]. 2013.	A1
[418]	NCT02032277	ClinicalTrials.gov: NCT02032277. A Study Evaluating Safety and Efficacy of the Addition of ABT-888 Plus Carboplatin Versus the Addition of Carboplatin to Standard Chemotherapy Versus Standard Chemotherapy in Subjects With Early Stage Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032277 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[419]	NCT02037529	ClinicalTrials.gov: NCT02037529. Eribulin Mesylate or Paclitaxel as First- or Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IIIC-IV Breast Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037529 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[420]	NCT02041338	ClinicalTrials.gov: NCT02041338. Study of Optimizing Neoadjuvant Regimens in Subtypes of Breast Cancer [online].	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Stand: 11.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041338 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	
[421]	NCT02041351	ClinicalTrials.gov: NCT02041351. Biweekly Docetaxel in Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041351 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[422]	NCT02041429	ClinicalTrials.gov: NCT02041429. Ruxolitinib W/ Preop Chemo For Triple Negative Inflammatory Brca [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041429 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[423]	NCT02048059	ClinicalTrials.gov: NCT02048059. ANG1005 in Breast Cancer Patients With Recurrent Brain Metastases [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048059 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[424]	NCT02053597	ClinicalTrials.gov: NCT02053597. TRIal evalUating the Menstrual and Ovarian Function of Young Breast Cancer Patients Treated With a cycloPHosphamide-free Regimen [online]. Stand: 09.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053597 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A5
[425]	NCT02054338	ClinicalTrials.gov: NCT02054338. A Study of Vinflunine Plus Gemcitabine Versus Paclitaxel Plus Gemcitabine in Patients With Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 02.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054338 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A2
[426]	NCT02059876	ClinicalTrials.gov: NCT02059876. Dose-dense (Biweekly) Carboplatin Plus Paclitaxel With or Without Trastuzumab as Neoadjuvant Treatment for Breast Cancer [online]. Stand: 02.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02059876 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[427]	NCT02067416	ClinicalTrials.gov: NCT02067416. PREDATOR: Neoadjuvant Gene Prediction for Breast Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067416 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[428]	NCT02073487	ClinicalTrials.gov: NCT02073487. Neoadjuvant TDM1 With Lapatinib and Abraxane Compared With Trastuzumab Plus Pertuzumab With Paclitaxel [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073487 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[429]	NCT02125344	ClinicalTrials.gov: NCT02125344. A Phase III Trial Comparing Two Dose-dense, Dose-intensified Approaches (ETC and PM(Cb)) for Neoadjuvant Treatment of Patients With High-risk Early Breast Cancer (GeparOcto) [online]. Stand: 07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125344 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[430]	NCT02132949	ClinicalTrials.gov: NCT02132949. A Study Evaluating Pertuzumab (Perjeta) Combined With Trastuzumab (Herceptin) and Standard Anthracycline-based Chemotherapy in Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Locally Advanced, Inflammatory, or Early-stage Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL:	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02132949 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	
[431]	NCT02142790	ClinicalTrials.gov: NCT02142790. Weekly and Every 3 Week Administration of Paclitaxel Liposome Injection in Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142790 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A2
[432]	NCT02162719	ClinicalTrials.gov: NCT02162719. A Study Assessing the Safety and Efficacy of Adding Ipatasertib to Paclitaxel Treatment in Participants With Breast Cancer That Has Spread Beyond the Initial Site, and the Cancer Does Not Have Certain Hormonal Receptors [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02162719 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[433]	NCT02163694	ClinicalTrials.gov: NCT02163694. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Trial of Carboplatin and Paclitaxel With or Without Veliparib (ABT-888) in HER2-negative Metastatic or Locally Advanced Unresectable BRCA-associated Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163694 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[434]	NCT02175446	ClinicalTrials.gov: NCT02175446. Safety and Efficacy Study of Eribulin in Combination With Bevacizumab for Second-line Treatment HER2- MBC Patients [online]. Stand: 06.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175446 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[435]	NCT02183805	ClinicalTrials.gov: NCT02183805. Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Metastatic Triple-negative Breast Cancer [online]. Stand: 03.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183805 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[436]	NCT02187991	ClinicalTrials.gov: NCT02187991. Study to Compare Alisertib With Paclitaxel vs. Paclitaxel Alone in Metastatic or Locally Recurrent Breast Cancer [online]. Stand: 12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187991 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A3
[437]	NCT02194166	ClinicalTrials.gov: NCT02194166. A Study to Investigate the Tolerability of Subcutaneous (SC) Trastuzumab Administration in Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Positive Early Breast Cancer (eBC) Using Either a Single-Use Injection Device or Manual Administration [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194166 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[438]	NCT02199418	ClinicalTrials.gov: NCT02199418. Addition of Cisplatin to Neoadjuvant Therapy for T Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199418 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[439]	NCT02207361	ClinicalTrials.gov: NCT02207361. Paclitaxel in Combination With Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Epirubicin in Metastatic	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Breast Cancer [online]. Stand: 12.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207361 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	
[440]	NCT02214381	ClinicalTrials.gov: NCT02214381. A Prospective, Multicenter, Open-label 12 Week Neoadjuvant Phase II Trial Optimizing Taxane Therapy in Elderly Patients With Low Response [online]. Stand: 06.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02214381 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A5
[441]	NCT02221999	ClinicalTrials.gov: NCT02221999. Weekly Paclitaxel and Cisplatin to Treat Hormone Receptor Positive and Triple Negative Breast Cancer Patients [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02221999 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[442]	NCT02225652	ClinicalTrials.gov: NCT02225652. A Phase II Study of Dose Density Regimen With Fluorouracil, Epirubicin and Cyclophosphamide at Days 1, 4 Every 14 Days With Filgrastim Support Followed by Weekly Paclitaxel in Women With Primary Breast Cancer [online]. Stand: 08.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225652 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[443]	NCT02229149	ClinicalTrials.gov: NCT02229149. Phase 2 Study of Standard Chemotherapy With Trastuzumab, Plus or Minus Pertuzumab, for Pre-treated Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229149 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[444]	NCT02230319	ClinicalTrials.gov: NCT02230319. Prevention of Paclitaxel Neuropathy With Cryotherapy [online]. Stand: 10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02230319 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A5
[445]	NCT02263495	ClinicalTrials.gov: NCT02263495. Eribulin Plus Gemcitabine (EG) vs Paclitaxel Plus Gemcitabine (PG) in HER2-Negative Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263495 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[446]	NCT02280252	ClinicalTrials.gov: NCT02280252. Study of Concurrent Paclitaxel and Radiation: Correlation of Tumor Profiles With Pathologic Response [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280252 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[447]	NCT02282020	ClinicalTrials.gov: NCT02282020. Olaparib Treatment in Relapsed Germline Breast Cancer Susceptibility Gene (BRCA) Mutated Ovarian Cancer Patients Who Have Progressed at Least 6 Months After Last Platinum Treatment and Have Received at Least 2 Prior Platinum Treatments [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282020 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[448]	NCT02297230	ClinicalTrials.gov: NCT02297230. Locally Advanced Breast Cancer: Individualized Treatment Based On Tumor Molecular Characteristics [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02297230 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		16.07.2019]. 2018.	
[449]	NCT02297412	ClinicalTrials.gov: NCT02297412. Minocycline Hydrochloride in Reducing Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy and Acute Pain in Patients With Breast Cancer Undergoing Treatment With Paclitaxel [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02297412 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[450]	NCT02299999	ClinicalTrials.gov: NCT02299999. SAFIR02_Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299999 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A3
[451]	NCT02301988	ClinicalTrials.gov: NCT02301988. A Study of Ipatasertib (GDC-0068) in Combination With Paclitaxel as Neoadjuvant Treatment for Participants With Early Stage Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301988 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[452]	NCT02307227	ClinicalTrials.gov: NCT02307227. Phase II Study With Trastuzumab + Paclitaxel in Locally Advanced HER2+ Tumors or Epirubicin + Taxotere in HER2- Tumors [online]. Stand: 12.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307227 [Zugriff: 16.07.2019]. 2014.	A5
[453]	NCT02315196	ClinicalTrials.gov: NCT02315196. Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride and Carboplatin Followed by Surgery and Paclitaxel in Treating Patients With Triple Negative Stage II-III Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315196 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[454]	NCT02322814	ClinicalTrials.gov: NCT02322814. A Study of Cobimetinib Plus Paclitaxel, Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Paclitaxel, or Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel as Initial Treatment for Participants With Triple-Negative Breast Cancer That Has Spread [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02322814 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[455]	NCT02331251	ClinicalTrials.gov: NCT02331251. Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (PembroPlus) [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02331251 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[456]	NCT02344472	ClinicalTrials.gov: NCT02344472. Detect V CHEVENDO (Chemo vs. Endo) [online]. Stand: 06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02344472 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[457]	NCT02360059	ClinicalTrials.gov: NCT02360059. Metformin for Reduction of Paclitaxel-Related Neuropathy in Patients With Breast Cancer [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02360059 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[458]	NCT02365805	ClinicalTrials.gov: NCT02365805. Randomized CT to Evaluate	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy Customized by Levels of BRCA1-HER2 Negative Breast Cancer [online]. Stand: 03.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365805 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	
[459]	NCT02370238	ClinicalTrials.gov: NCT02370238. A Double-blind Study of Paclitaxel in Combination With Reparixin or Placebo for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370238 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A2
[460]	NCT02379247	ClinicalTrials.gov: NCT02379247. BYL719 and Nab-Paclitaxel in Locally Recurrent or Metastatic HER-2 Negative Breast Cancer [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379247 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[461]	NCT02379585	ClinicalTrials.gov: NCT02379585. Fasting on Newly Diagnosed Breast Cancer [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379585 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[462]	NCT02387099	ClinicalTrials.gov: NCT02387099. Dose EScalation Induction of EvERolimus [online]. Stand: 06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387099 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[463]	NCT02393833	ClinicalTrials.gov: NCT02393833. Serum Protein Research Substudy [online]. Stand: 04.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393833 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A4
[464]	NCT02396108	ClinicalTrials.gov: NCT02396108. Dose-confirmation Study of ASLAN001 Combined With Weekly Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Solid Tumours, Followed by a Study in Patients With Stage I-III HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396108 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[465]	NCT02413320	ClinicalTrials.gov: NCT02413320. Neoadjuvant Study of Two Platinum Regimens in Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413320 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[466]	NCT02419742	ClinicalTrials.gov: NCT02419742. Safety and Efficacy of Trastuzumab as Part of Breast Cancer Treatment Regimen [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419742 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[467]	NCT02423603	ClinicalTrials.gov: NCT02423603. PAKT: AZD5363 in Combination With Paclitaxel in Triple-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423603 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A2
[468]	NCT02425891	ClinicalTrials.gov: NCT02425891. 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)	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		[online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425891 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	
[469]	NCT02436993	ClinicalTrials.gov: NCT02436993. Phase II Breast Ca Carboplatin + Paclitaxel With Pertuzumab + Trastuzumab or Bevacizumab [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436993 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[470]	NCT02441933	ClinicalTrials.gov: NCT02441933. Carboplatin in EARLY Triple Negative Breast Cancer Trial (PEARLY Trial) [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441933 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[471]	NCT02450058	ClinicalTrials.gov: NCT02450058. Adjuvant FEC Versus EP in Breast Cancer (MIG5) [online]. Stand: 05.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450058 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A1
[472]	NCT02455141	ClinicalTrials.gov: NCT02455141. Adjuvant Treatment of EC Followed by Taxane +/- Carboplatin in Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02455141 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[473]	NCT02456857	ClinicalTrials.gov: NCT02456857. Liposomal Doxorubicin, Bevacizumab, and Everolimus in Patients With Locally Advanced TNBC With Tumors Predicted Insensitive to Standard Chemotherapy; A Moonshot Initiative [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456857 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[474]	NCT02468739	ClinicalTrials.gov: NCT02468739. Effect of GM1 in Prevention of Taxanes Induced Neurotoxicity in Operable Breast Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02468739 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[475]	NCT02472964	ClinicalTrials.gov: NCT02472964. Study of Efficacy and Safety of Myl14010 + Taxane vs Herceptin©+ Taxane for 1st Line, Met. Br. Ca [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472964 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[476]	NCT02474186	ClinicalTrials.gov: NCT02474186. Phase II Study for Solid Metastatic Tumors [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474186 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[477]	NCT02476955	ClinicalTrials.gov: NCT02476955. Open-label Phase 1b Study of ARQ 092 in Combination With Anastrozole [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476955 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[478]	NCT02483767	ClinicalTrials.gov: NCT02483767. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist for the Preservation of Ovarian Function During Chemotherapy in Premenopausal Breast Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483767 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[479]	NCT02488967	ClinicalTrials.gov: NCT02488967. Doxorubicin Hydrochloride and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel With or Without Carboplatin in Treating Patients With Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 10.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02488967 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1
[480]	NCT02489448	ClinicalTrials.gov: NCT02489448. Neoadjuvant MEDI4736 Concomitant With Weekly Nab-paclitaxel and Dose-dense AC for Stage I-III Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489448 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[481]	NCT02511847	ClinicalTrials.gov: NCT02511847. Trial of Afatinib With Paclitaxel for Neoadjuvant Therapy of TNBC and Research of Biomarkers of Afatinib [online]. Stand: 04.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511847 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A5
[482]	NCT02514681	ClinicalTrials.gov: NCT02514681. A Phase III Trial of Pertuzumab Retreatment in Previously Pertuzumab Treated Her2-Positive Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514681 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[483]	NCT02530489	ClinicalTrials.gov: NCT02530489. Nab-Paclitaxel and Atezolizumab Before Surgery in Treating Patients With Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530489 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[484]	NCT02546232	ClinicalTrials.gov: NCT02546232. Improved Breast Cancer Therapy (I-BCT-1) in the Neoadjuvant and Metastatic Setting [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546232 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[485]	NCT02593175	ClinicalTrials.gov: NCT02593175. Women's MoonShot: Neoadjuvant Treatment With PaCT for Patients With Locally Advanced TNBC [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02593175 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[486]	NCT02594371	ClinicalTrials.gov: NCT02594371. Ph3 Study To Determine Safety,Tolerability&Tumor Response Of Oraxol Compared To Taxol In Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594371 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[487]	NCT02598310	ClinicalTrials.gov: NCT02598310. Neoadjuvant Nab-PTX and Trastuzumab for ER Negative and HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02598310 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[488]	NCT02603679	ClinicalTrials.gov: NCT02603679. Neoadjuvant Response-guided Treatment of Luminal B-type Tumors and Luminal A-type Tumors With Node Metastases [online]. Stand: 09.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603679 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[489]	NCT02614833	ClinicalTrials.gov: NCT02614833. IMP321 (Eftilagimod Alpha) as Adjunctive to a Standard Chemotherapy Paclitaxel Metastatic Breast Carcinoma [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614833 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[490]	NCT02620280	ClinicalTrials.gov: NCT02620280. Neoadjuvant Therapy in TRIPLe Negative Breast Cancer With antiPDL1 [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620280 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[491]	NCT02627248	ClinicalTrials.gov: NCT02627248. Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Huaier Granule in Treating Women With Locally Advanced Breast Cancer That Can Be Removed By Surgery [online]. Stand: 12.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02627248 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A1
[492]	NCT02628132	ClinicalTrials.gov: NCT02628132. Study of Safety and Efficacy of Durvalumab in Combination With Paclitaxel in Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628132 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[493]	NCT02628613	ClinicalTrials.gov: NCT02628613. Neoadjuvant Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Vinorelbine Plus Epirubicin for TEKT4 Variation Breast Cancer Patients [online]. Stand: 12.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628613 [Zugriff: 16.07.2019]. 2015.	A1
[494]	NCT02645175	ClinicalTrials.gov: NCT02645175. Evaluate the Safety Profile and Ability of TW1025 Oral Solution to Decrease Fatigue [online]. Stand: 10.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02645175 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A2
[495]	NCT02651610	ClinicalTrials.gov: NCT02651610. Taxane Therapy With or Without Bavituximab for the Treatment of HER2-Negative Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02651610 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A2
[496]	NCT02654119	ClinicalTrials.gov: NCT02654119. Cyclophosphamide, Paclitaxel, and Trastuzumab in Treating Patients With Stage I-II HER2/Neu Positive Breast Cancer After Surgery [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654119 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[497]	NCT02677714	ClinicalTrials.gov: NCT02677714. ^{99m} Tc-rhAnnexin V-128 Imaging and Cardiotoxicity in Patients With Early Breast Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677714 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[498]	NCT02682693	ClinicalTrials.gov: NCT02682693. Denosumab as an add-on Neoadjuvant Treatment (GeparX) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682693 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[499]	NCT02685059	ClinicalTrials.gov: NCT02685059. Addition of PD-L1 Antibody MEDI4736 to a Taxane-anthracycline Chemotherapy in Triple	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Negative Breast Cancer [online]. Stand: 11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685059 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	
[500]	NCT02685306	ClinicalTrials.gov: NCT02685306. A Study of Neoadjuvant Paclitaxel in Combination With Baviximab in Early- Stage Triple- Negative Breast Cancer [online]. Stand: 03.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685306 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[501]	NCT02687490	ClinicalTrials.gov: NCT02687490. Abraxane in Patients With Visceral Metastases Dominant Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02687490 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[502]	NCT02688803	ClinicalTrials.gov: NCT02688803. Multicentre Study to Determine the Feasibility of Using an Integrated Consent Model to Compare Three Standard of Care Regimens for The Treatment of Triple-Negative Breast Cancer in the Neoadjuvant/Adjuvant Setting (REACT-TNBC) [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02688803 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[503]	NCT02689427	ClinicalTrials.gov: NCT02689427. Enzalutamide and Paclitaxel Before Surgery in Treating Patients With Stage I-III Androgen Receptor-Positive Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689427 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[504]	NCT02694224	ClinicalTrials.gov: NCT02694224. Addition of Vismodegib to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer Patients [online]. Stand: 10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02694224 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[505]	NCT02698891	ClinicalTrials.gov: NCT02698891. Avoiding Growth Factor During Paclitaxel Treatment in Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02698891 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[506]	NCT02711137	ClinicalTrials.gov: NCT02711137. Open-Label Safety and Tolerability Study of INCB057643 in Subjects With Advanced Malignancies [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02711137 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[507]	NCT02734290	ClinicalTrials.gov: NCT02734290. Standard of Care Chemotherapy Plus Pembrolizumab for Breast Cancer [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734290 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[508]	NCT02762981	ClinicalTrials.gov: NCT02762981. Study to Evaluate CORT125134 in Combination With Nab-paclitaxel in Patients With Solid Tumors [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02762981 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[509]	NCT02779855	ClinicalTrials.gov: NCT02779855. Talimogene Laherparepvec in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy in Triple	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Negative Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779855 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	
[510]	NCT02783222	ClinicalTrials.gov: NCT02783222. Efficacy and Impact on Function of Two Different Doses of Nab-paclitaxel in Elderly With advanced breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783222 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A3
[511]	NCT02788981	ClinicalTrials.gov: NCT02788981. Abraxane® With or Without Mifepristone for Advanced, Glucocorticoid Receptor-Positive, Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788981 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A3
[512]	NCT02789332	ClinicalTrials.gov: NCT02789332. Assessing the Efficacy of Paclitaxel and Olaparib in Comparison to Paclitaxel Carboplatin Followed by Epirubicin/Cyclophosphamide as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With HER2-negative Early Breast Cancer and Homologous Recombination Deficiency [online]. Stand: 06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789332 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[513]	NCT02789657	ClinicalTrials.gov: NCT02789657. BrUOG 308: Efficacy of wPCbTP and Switching to an AC in Non-responding Patients as Neoadjuvant Therapy in Clinical Stage I-III HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789657 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[514]	NCT02810743	ClinicalTrials.gov: NCT02810743. Substantially Improving the Cure Rate of High-risk BRCA1-like Breast Cancer [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810743 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[515]	NCT02819518	ClinicalTrials.gov: NCT02819518. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819518 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A3
[516]	NCT02838225	ClinicalTrials.gov: NCT02838225. DA Versus DAC as Postoperative Adjuvant Treatment for Early-stage Breast Cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02838225 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1
[517]	NCT02842099	ClinicalTrials.gov: NCT02842099. Standard Chemotherapy Followed by Capecitabine as Prolonged Postoperative Adjuvant Treatment for Breast Cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02842099 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1
[518]	NCT02876107	ClinicalTrials.gov: NCT02876107. A Phase II Study of Using Panitumumab/Carboplatin/Paclitaxel (PaCT) Followed by	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Anthracycline-Containing Regimen (AC) for New Triple-Negative Inflammatory Breast Cancer (TN-IBC) [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876107 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	
[519]	NCT02876302	ClinicalTrials.gov: NCT02876302. Study Of Ruxolitinib (INCB018424) With Preoperative Chemotherapy For Triple Negative Inflammatory Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876302 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[520]	NCT02879513	ClinicalTrials.gov: NCT02879513. Trial of Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients With Pathological Partial Response and Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879513 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[521]	NCT02883062	ClinicalTrials.gov: NCT02883062. Carboplatin and Paclitaxel With or Without Atezolizumab Before Surgery in Treating Patients With Newly Diagnosed, Stage II-III Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883062 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[522]	NCT02909751	ClinicalTrials.gov: NCT02909751. Tocotrienol in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy for Women With Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909751 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[523]	NCT02910219	ClinicalTrials.gov: NCT02910219. Diarrhea Prevention and Prophylaxis With Crofelemer in HER2 Positive Breast Cancer Patients [online]. Stand: 06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910219 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[524]	NCT02915744	ClinicalTrials.gov: NCT02915744. A Study of Etrinetecan Pegol (NKTR-102) Versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Patients With Metastatic Breast Cancer Who Have Stable Brain Metastases and Have Been Previously Treated With an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915744 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[525]	NCT02929576	ClinicalTrials.gov: NCT02929576. Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Combination With Paclitaxel Chemotherapy or as Monotherapy Versus Placebo With Paclitaxel in Patients With Advanced, Diagnostic-Positive, Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02929576 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A3
[526]	NCT02934828	ClinicalTrials.gov: NCT02934828. Study of Preoperative Chemotherapy for Early Triple Negative or HER2-positive Operable Breast Cancer [online]. Stand: 10.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934828 [Zugriff: 16.07.2019]. 2016.	A1
[527]	NCT02953184	ClinicalTrials.gov: NCT02953184. Marched Pair Study	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Conventional Doxorubicin(DOX) Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin(PLD) Neoadjuvant Chemotherapy [online]. Stand: 12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953184 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	
[528]	NCT02954055	ClinicalTrials.gov: NCT02954055. MEtronomic TrEatment Option in Advanced bReast cAncer [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954055 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[529]	NCT02957968	ClinicalTrials.gov: NCT02957968. Neoadjuvant Pembrolizumab + Decitabine Followed by Std Neoadj Chemo for Locally Advanced HER2- Breast Ca [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957968 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[530]	NCT02978495	ClinicalTrials.gov: NCT02978495. Neoadjuvant Carboplatin in Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978495 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[531]	NCT03002103	ClinicalTrials.gov: NCT03002103. A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of EndoTAG@-1 in Combination With Paclitaxel and Gemcitabine Compared With Paclitaxel and Gemcitabine as First-line Therapy in Patients With Visceral Metastatic Triple-negative Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002103 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[532]	NCT03009058	ClinicalTrials.gov: NCT03009058. Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009058 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[533]	NCT03018080	ClinicalTrials.gov: NCT03018080. Pilot Study of Paclitaxel Plus Pembrolizumab in Metastatic HER2-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018080 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[534]	NCT03036488	ClinicalTrials.gov: NCT03036488. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522) [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036488 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[535]	NCT03048942	ClinicalTrials.gov: NCT03048942. Pilot Study of Cabazitaxel and Paclitaxel in HER2 Negative Breast Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048942 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A3
[536]	NCT03055312	ClinicalTrials.gov: NCT03055312. Bicalutamide in Treatment of Androgen Receptor (AR) Positive Metastatic Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03055312 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A2
[537]	NCT03057600	ClinicalTrials.gov: NCT03057600. Study of CB-839 in	A5

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Combination w/ Paclitaxel in Patients of African Ancestry and Non-African Ancestry With Advanced TNBC [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057600 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	
[538]	NCT03058939	ClinicalTrials.gov: NCT03058939. Assessing the Response Rate of Neo-adjuvant Paclitaxel (Taxol) in Nigerian Women With Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03058939 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[539]	NCT03072992	ClinicalTrials.gov: NCT03072992. „Curcumin“ in Combination With Chemotherapy in Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03072992 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A2
[540]	NCT03085368	ClinicalTrials.gov: NCT03085368. A Randomized Controlled Trial of HER-2 Positive Breast Cancer Patients Treated With Lapatinib vs Herceptin [online]. Stand: 07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085368 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[541]	NCT03101748	ClinicalTrials.gov: NCT03101748. Neratinib and Paclitaxel With or Without Pertuzumab and Trastuzumab Before Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101748 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[542]	NCT03112590	ClinicalTrials.gov: NCT03112590. Phase I-II Study of Interferon-gamma in Patients With HER-2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112590 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[543]	NCT03121352	ClinicalTrials.gov: NCT03121352. Carboplatin, Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121352 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[544]	NCT03125902	ClinicalTrials.gov: NCT03125902. A Study of Atezolizumab and Paclitaxel Versus Placebo and Paclitaxel in Participants With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC) [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125902 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[545]	NCT03125928	ClinicalTrials.gov: NCT03125928. Clinical Trial of Atezolizumab With Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125928 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[546]	NCT03150576	ClinicalTrials.gov: NCT03150576. Platinum and Polyadenosine 5'Diphosphoribose Polymerisation (PARP) Inhibitor for Neoadjuvant Treatment of Triple Negative Breast Cancer (TNBC) and/or Germline BRCA (gBRCA) Positive Breast Cancer [online]. Stand: 05.2017. URL:	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150576 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	
[547]	NCT03168880	ClinicalTrials.gov: NCT03168880. A Randomized Controlled Trial of Neoadjuvant Weekly Paclitaxel Versus Weekly Paclitaxel Plus Weekly Carboplatin In Women With Large Operable or Locally Advanced, Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168880 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[548]	NCT03175666	ClinicalTrials.gov: NCT03175666. NANT Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With TNBC Who Have Progressed on or After Anthracycline-based Chemotherapy [online]. Stand: 10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175666 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[549]	NCT03179904	ClinicalTrials.gov: NCT03179904. FASN Inhibitor TVB-2640, Paclitaxel, and Trastuzumab in Treating Patients With HER2 Positive Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179904 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[550]	NCT03193853	ClinicalTrials.gov: NCT03193853. TAK-228 and TAK-117 Followed by Cisplatin and Nab Paclitaxel for Metastatic Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193853 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[551]	NCT03197935	ClinicalTrials.gov: NCT03197935. 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 [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197935 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[552]	NCT03199885	ClinicalTrials.gov: NCT03199885. Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199885 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[553]	NCT03201861	ClinicalTrials.gov: NCT03201861. Addition of Cisplatin to Adjuvant Chemotherapy for Early Stage Breast Cancer in High-Risk Women [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03201861 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[554]	NCT03248427	ClinicalTrials.gov: NCT03248427. Neoadjuvant Multi-agent Chemotherapy or Letrozole Plus Ribociclib in Luminal B/HER2-negative Breast Cancer [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248427 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[555]	NCT03264547	ClinicalTrials.gov: NCT03264547. A Study to Compare Eribulin Mesylate + Pertuzumab + Trastuzumab With Paclitaxel or Docetaxel + Pertuzumab + Trastuzumab [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03264547 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[556]	NCT03267316	ClinicalTrials.gov: NCT03267316. A First-in-Human Study of CAN04 in Patients With Solid Malignant Tumors [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267316 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[557]	NCT03270007	ClinicalTrials.gov: NCT03270007. Research of Intensive Treatment in Hormone Receptor<10% and Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Negative Breast Cancer Patients With Positive Lymph Node Residual Disease After Neoadjuvant Chemotherapy [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03270007 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[558]	NCT03272477	ClinicalTrials.gov: NCT03272477. Study to Compare Neoadjuvant Combination of Trastuzumab and Pertuzumab With Concurrent Taxane Chemotherapy or Endocrine Therapy and Quality of Life Assessment Under Adjuvant Therapy in Operable HER2+/HR+ Breast Cancer Patients [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272477 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[559]	NCT03273595	ClinicalTrials.gov: NCT03273595. Lapatinib Plus Chemotherapy Versus Trastuzumab Plus Chemotherapy in HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03273595 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[560]	NCT03281954	ClinicalTrials.gov: NCT03281954. Clinical Trial of Neoadjuvant Chemotherapy With Atezolizumab or Placebo in Patients With Triple-Negative Breast Cancer Followed After Surgery by Atezolizumab or Placebo [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281954 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[561]	NCT03283384	ClinicalTrials.gov: NCT03283384. Tailoring NEOadjuvant Therapy in Hormone Receptor Positive, HER2 Negative, Luminal Breast Cancer [online]. Stand: 05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283384 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[562]	NCT03289819	ClinicalTrials.gov: NCT03289819. Neoadjuvant Pembrolizumab(Pbr)/Nab-Paclitaxel Followed by Pbr/Epirubicin/Cyclophosphamide in TNBC [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289819 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[563]	NCT03301350	ClinicalTrials.gov: NCT03301350. Neoadjuvant Carbo/Paclitaxel Followed by Doxorubicin/Cyclophosphamide in Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301350 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[564]	NCT03315364	ClinicalTrials.gov: NCT03315364. Oral Paclitaxel Trial In Recurrent and Metastatic Breast Cancer As 1st Line Therapy [online]. Stand: 06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315364 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A2
[565]	NCT03326102	ClinicalTrials.gov: NCT03326102. Oral Paclitaxel Efficacy Safety and PK in Recurrent and metastatic Breast Cancer	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		[online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326102 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	
[566]	NCT03329378	ClinicalTrials.gov: NCT03329378. Neoadjuvant Dose-Dense For Early Her2Neu Positive Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329378 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[567]	NCT03337724	ClinicalTrials.gov: NCT03337724. A Study of Ipatasertib in Combination With Paclitaxel as a Treatment for Participants With PIK3CA/AKT1/PTEN-Altered, Locally Advanced or Metastatic, Triple-Negative Breast Cancer or Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03337724 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[568]	NCT03348098	ClinicalTrials.gov: NCT03348098. Clinical Study of Neoadjuvant Therapy With Apatinib and Paclitaxel in Local Advanced Triple-negative Breast Cancer [online]. Stand: 11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348098 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A5
[569]	NCT03355157	ClinicalTrials.gov: NCT03355157. A Randomized, Open-label, Multi-center Phase IV Study Evaluating Palbociclib Plus Endocrine Treatment Versus a Chemotherapy-based Treatment Strategy in Patients With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer in a Real World Setting (GBG 93 - PADMA Study) [online]. Stand: 09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03355157 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[570]	NCT03356860	ClinicalTrials.gov: NCT03356860. Safety and Efficacy of Durvalumab Combined to Neoadjuvant Chemotherapy in Localized Luminal B HER2(-) and Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356860 [Zugriff: 16.07.2019]. 2017.	A1
[571]	NCT03358004	ClinicalTrials.gov: NCT03358004. the Role of Two Different Metronomic Chemotherapy Regimens in Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients (TNBC) as Maintenance Therapy After First Line Treatment [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03358004 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[572]	NCT03381417	ClinicalTrials.gov: NCT03381417. Nanogen Pegcyte Clinical Study for the Prevention of CIN in Breast-cancer Patients [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03381417 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[573]	NCT03387085	ClinicalTrials.gov: NCT03387085. QUILT-3.067: NANT Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine: Molecularly Informed Integrated Immunotherapy in Subjects With TNBC Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387085 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[574]	NCT03411161	ClinicalTrials.gov: NCT03411161. S 81694 Plus Paclitaxel in	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03411161 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	
[575]	NCT03429972	ClinicalTrials.gov: NCT03429972. Regional Cryotherapy in Preventing Paclitaxel Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patients [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03429972 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[576]	NCT03433313	ClinicalTrials.gov: NCT03433313. Efficacy and Safety Study of EG12014 Compared With Herceptin in Subjects With HER2 Positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433313 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[577]	NCT03444025	ClinicalTrials.gov: NCT03444025. Neoadjuvant Goserelin for Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444025 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[578]	NCT03462251	ClinicalTrials.gov: NCT03462251. Ribociclib and Endocrine Therapy or Chemotherapy With or Without Bevacizumab for Metastatic Breast Cancer in First Line [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462251 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[579]	NCT03493854	ClinicalTrials.gov: NCT03493854. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Subcutaneous Administration of the Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab in Combination With Chemotherapy in Participants With HER2-Positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493854 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[580]	NCT03498716	ClinicalTrials.gov: NCT03498716. A Study Comparing Atezolizumab (Anti PD-L1 Antibody) In Combination With Adjuvant Anthracycline/Taxane-Based Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone In Patients With Operable Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498716 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[581]	NCT03515798	ClinicalTrials.gov: NCT03515798. Study of Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in HER2-negative Inflammatory Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515798 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[582]	NCT03554109	ClinicalTrials.gov: NCT03554109. QUILT-3.057: NANT Neoadjuvant Triple- Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554109 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[583]	NCT03556358	ClinicalTrials.gov: NCT03556358. Trial to Compare the Safety, Efficacy and Immunogenicity of TX05 With Herceptin® in HER2+ Early Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556358 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		16.07.2019]. 2019.	
[584]	NCT03568422	ClinicalTrials.gov: NCT03568422. CFI-402257 in Combination With Paclitaxel in Patients With Advanced/Metastatic HER2-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568422 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[585]	NCT03571633	ClinicalTrials.gov: NCT03571633. Impact of Pegfilgrastim on Trastuzumab Anti-tumor Effect and ADCC in Operable HER2+ Breast Cancer Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571633 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[586]	NCT03577743	ClinicalTrials.gov: NCT03577743. Effect of Bevacizumab in Metastatic Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03577743 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[587]	NCT03580395	ClinicalTrials.gov: NCT03580395. Apatinib in Neoadjuvant Therapy for Patients With Breast Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580395 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[588]	NCT03595592	ClinicalTrials.gov: NCT03595592. Neoadjuvant Treatment of HER2 Positive Early High-risk and Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03595592 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[589]	NCT03601897	ClinicalTrials.gov: NCT03601897. A Phase 1b/2 Study of Rebastinib (DCC-2036) in Combination With Paclitaxel in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601897 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[590]	NCT03606967	ClinicalTrials.gov: NCT03606967. Nab-Paclitaxel and Durvalumab With or Without Neoantigen Vaccine in Treating Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03606967 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A2
[591]	NCT03609047	ClinicalTrials.gov: NCT03609047. Adjuvant Palbociclib in Elderly Patients With Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609047 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[592]	NCT03611985	ClinicalTrials.gov: NCT03611985. Phase I/IIa Study of Pharmacokinetics and Safety of Epidiferphane™ and Taxanes in Breast Cancer Patients [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03611985 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[593]	NCT03613181	ClinicalTrials.gov: NCT03613181. ANG1005 in Leptomeningeal Disease From Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03613181 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[594]	NCT03616886	ClinicalTrials.gov: NCT03616886. Paclitaxel + Carboplatin +	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Durvalumab With or Without Oleclumab for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic TNBC [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616886 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	
[595]	NCT03642990	ClinicalTrials.gov: NCT03642990. NR in Chemo-induced Peripheral Neuropathy [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642990 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[596]	NCT03644186	ClinicalTrials.gov: NCT03644186. To Reduce the Use of Chemotherapy in Elderly Patients With ER-positive and HER2-positive Breast Cancer (TOUCH) [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644186 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[597]	NCT03650738	ClinicalTrials.gov: NCT03650738. This Study Was a Prospective, One-arm Open Phase II Clinical Trial. A Systematic Review of the pCR of Apatinib in Combination With the Albumin Paclitaxel and Carboplatin Regimens for the Neoadjuvant Therapy of Triple-negative Breast Cancer, as Well as the Safety of Treatment [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03650738 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[598]	NCT03678883	ClinicalTrials.gov: NCT03678883. 9-ING-41 in Patients With Advanced Cancers [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03678883 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[599]	NCT03705429	ClinicalTrials.gov: NCT03705429. A Study Comparing Two Standard of Care Adjuvant Chemotherapy Regimens for Lower Risk HER-2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03705429 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[600]	NCT03711877	ClinicalTrials.gov: NCT03711877. Comparative Study of Scalp Cooling System and Chemical Cold Cap (COHAIR Study) [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711877 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[601]	NCT03725059	ClinicalTrials.gov: NCT03725059. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy & Adjuvant Endocrine Therapy in the Treatment of Early-Stage Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (ER+/HER2-) Breast Cancer (MK-3475-756/KEYNOTE-756) [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725059 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[602]	NCT03726879	ClinicalTrials.gov: NCT03726879. A Study To Evaluate the Efficacy and Safety Of Atezolizumab or Placebo in Combination With Neoadjuvant Doxorubicin + Cyclophosphamide Followed By Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab In Early Her2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03726879 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[603]	NCT03734029	ClinicalTrials.gov: NCT03734029. DS-8201a Versus Investigator's Choice for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed [DESTINY-Breast04] [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734029 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[604]	NCT03735082	ClinicalTrials.gov: NCT03735082. Apatinib Combined With Paclitaxel and Carbopatin Intensive Regimen in Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Triple-negative Breast Cancer [online]. Stand: 11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735082 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A5
[605]	NCT03742102	ClinicalTrials.gov: NCT03742102. A Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03742102 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[606]	NCT03742986	ClinicalTrials.gov: NCT03742986. Trial of Nivolumab With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment in Inflammatory Breast Cancer (IBC) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03742986 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[607]	NCT03747120	ClinicalTrials.gov: NCT03747120. Neoadjuvant Her2-targeted Therapy and Immunotherapy With Pembrolizumab [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747120 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[608]	NCT03777579	ClinicalTrials.gov: NCT03777579. A Study of First-line JS001 and Nab-paclitaxel Versus Palcelbo and Nab-Paclitaxel in Participants With Advanced Recurrent or Metastatic TNBC (KEYSTONE) [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03777579 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A3
[609]	NCT03785704	ClinicalTrials.gov: NCT03785704. Clinical Study of Xinmailong Injection on Reducing Cardiovascular Toxicity in Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer [online]. Stand: 12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03785704 [Zugriff: 16.07.2019]. 2018.	A1
[610]	NCT03799679	ClinicalTrials.gov: NCT03799679. Albumin-Bound Paclitaxel Followed by Epirubicin in Combination With Cyclophosphamide in Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799679 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[611]	NCT03799692	ClinicalTrials.gov: NCT03799692. Albumin-Bound Paclitaxel Combined With Carboplatin as Neoadjuvant Chemotherapy in Luminal B/HER-2 Negative Breast Cancer [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799692 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[612]	NCT03805399	ClinicalTrials.gov: NCT03805399. FUSCC Refractory TNBC Umbrella (FUTURE) [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03805399 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		16.07.2019]. 2019.	
[613]	NCT03812393	ClinicalTrials.gov: NCT03812393. Evaluating the Efficacy of Neratinib on Live Cell HER2 Signaling Transduction Analysis Positive Triple Negative Breast [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812393 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[614]	NCT03820063	ClinicalTrials.gov: NCT03820063. Image-guided De-escalation of Neo-adjuvant Chemotherapy in HER2-positive Breast Cancer: the TRAIN-3 Study [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820063 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[615]	NCT03831178	ClinicalTrials.gov: NCT03831178. Docosahexaenoic Acid (DHA) for Women With Breast Cancer in the Neoadjuvant Setting [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03831178 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[616]	NCT03839823	ClinicalTrials.gov: NCT03839823. Study to Compare the Combination of Ribociclib Plus Goserelin Acetate With Hormonal Therapy Versus Combination Chemotherapy in Premenopausal or Perimenopausal Patients With Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03839823 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[617]	NCT03841747	ClinicalTrials.gov: NCT03841747. Paclitaxel Plus Pembrolizumab vs. Paclitaxel Weekly in ER+ Luminal B Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841747 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[618]	NCT03853707	ClinicalTrials.gov: NCT03853707. Ipatasertib and Carboplatin With or Without Paclitaxel in Treating Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853707 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[619]	NCT03872505	ClinicalTrials.gov: NCT03872505. Pre-operative Non-Anthracycline Chemotherapy, Durvalumab +/- Radiation Therapy in Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872505 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[620]	NCT03872791	ClinicalTrials.gov: NCT03872791. A Study of KN046 in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Triple-negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872791 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[621]	NCT03875573	ClinicalTrials.gov: NCT03875573. Neo-adjuvant Chemotherapy Combined With Stereotactic Body Radiotherapy to the Primary Tumour +/- Durvalumab, +/- Oleclumab in Luminal B Breast Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875573 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[622]	NCT03876886	ClinicalTrials.gov: NCT03876886. The Trial Comparing Dose-dense AC-T With TP as Adjuvant Therapy for TNBC With	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Homologous Recombination Repair Deficiency [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876886 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	
[623]	NCT03887130	ClinicalTrials.gov: NCT03887130. Study of Oral Vinorelbine Plus Capecitabine Versus Taxane-gemcitabine Combinations as 1st Line Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03887130 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
[624]	NCT03907800	ClinicalTrials.gov: NCT03907800. Neoadjuvant Nab-paclitaxel in Triple-negative or HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03907800 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[625]	NCT03919253	ClinicalTrials.gov: NCT03919253. Pyrotinib in Combination With Nab-paclitaxel in Patients With HER2-positive Advanced Breast Cancer: an Exploratory Study [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919253 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[626]	NCT03949634	ClinicalTrials.gov: NCT03949634. Cardiac Safety and Efficacy for Early-stage Breast Cancer Patients Treated With Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949634 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[627]	NCT03959397	ClinicalTrials.gov: NCT03959397. Paclitaxel Injection (Albumin-bound) for Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959397 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[628]	NCT03961698	ClinicalTrials.gov: NCT03961698. Evaluation of IPI-549 Combined With Front-line Treatments in Pts. With Triple-Negative Breast Cancer or Renal Cell Carcinoma (MARIO-3) [online]. Stand: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03961698 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[629]	NCT03982485	ClinicalTrials.gov: NCT03982485. Combination Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Apatinib for HER2 Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982485 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A1
[630]	NCT03994107	ClinicalTrials.gov: NCT03994107. Pegylated Liposomal Doxorubicin Plus Albumin-Bound Paclitaxel and Trastuzumab in HER-2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03994107 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[631]	NCT03997123	ClinicalTrials.gov: NCT03997123. Capivasertib+Paclitaxel as First Line Treatment for Patients With Locally Advanced or Metastatic TNBC [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03997123 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[632]	NCT04001829	ClinicalTrials.gov: NCT04001829. Docetaxel or Paclitaxel in Reducing Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in African American Patients With Stage I-III Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001829 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A5
[633]	NCT04004910	ClinicalTrials.gov: NCT04004910. Immunopheresis Alone or In Combination With Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced Triple Negative Breast Cancer (TNBC) [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004910 [Zugriff: 16.07.2019]. 2019.	A2
ICTRP			
[634]	ACTRN12613000119796	ICTRP: ACTRN12613000119796. Phase III, open-label, randomised trial of nab-paclitaxel versus paclitaxel in patients with HER2-negative, not metastatic unilateral breast cancer who are at risk of disease recurrence to assess treatment response [online]. Stand: 06.2018. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000119796.aspx [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A1
[635]	ACTRN12615000921583	ICTRP: ACTRN12615000921583. Comparison of Neurotoxic Potential of Abraxane versus Oxaliplatin and Paclitaxel chemotherapy in cancer patients [online]. Stand: 07.2018. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12615000921583.aspx [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A5
[636]	ACTRN12617000943347	ICTRP: ACTRN12617000943347. A Phase Ib Safety and Pharmacokinetics (PK)/ Pharmacodynamics (PD) Study to Determine the Dosage of Abraxane in Combination with Phenelzine Sulfate in Metastatic or Inoperable Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 11.2018. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12617000943347.aspx [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A5
[637]	ChiCTR1900021139	ICTRP: ChiCTR1900021139. Doxorubicin Hydrochloride Liposome combined with Cyclophosphamide sequential albumin-bound paclitaxel for neoadjuvant therapy of breast cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=35664 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[638]	CTRI201404004528	ICTRP: CTRI/2014/04/004528. A Randomized, Open Label, Two Period, Single Dose, Two Way Crossover, Bioavailability Study of Paclitaxel Injection Concentrate for Nano-dispersion (PICN) and Abraxane® in Patients with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=7320 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A3
[639]	CTRI201410005128	ICTRP: CTRI/2014/10/005128. A MULTICENTER OPEN LABEL, BALANCED, RANDOMIZED, TWO-TREATMENT, TWO-PERIOD, TWO-SEQUENCE, SINGLE-DOSE, CROSSOVER BIOEQUIVALENCE STUDY OF PACLIALL(PACLITAXEL PROTEIN-BOUND PARTICLES FOR INJECTABLE SUSPENSION MANUFACTURED BY PANACEA BIOTEC LTD., INDIA) WITH ABRAXANE®	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		(PACLITAXEL PROTEIN-BOUND PARTICLES FOR INJECTABLE SUSPENSION MANUFACTURED FOR CELGENE CORPORATION,USA) IN BREAST CANCER PATIENTS - PacliAll [online]. Stand: 06.2019. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=9634 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	
[640]	CTRI201503005653	ICTRP: CTRI/2015/03/005653. A randomized, open label, multi centric, two treatment, two period, two sequence, single dose, crossover, bioequivalence study of Paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension (albumin-bound) 100 mg/vial manufactured by Sindan Pharma for Actavis LLC, USA and Abraxane 100 mg/vial (Albumin bound Paclitaxel 260 mg/m ²) intravenous infusion Abraxis BioScience LLC, New Jersey in patients with metastatic breast cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=11225 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A3
[641]	CTRI201509006156	ICTRP: CTRI/2015/09/006156. A multicenter, open label, randomized, balanced, two treatment,two period, two sequence, two way crossover, single dose,bioequivalence study of Paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension (albumin-bound) 100 mg/vial of Cipla Ltd.,India with ABRAXANE® for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) Manufactured for: Celgene Corporation Summit, USA in Breast cancer patients after failure of combination chemotherapy for metastatic disease or relapse within 6 months of adjuvant chemotherapy. [online]. Stand: 06.2019. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=12579 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A3
[642]	CTRI201606007043	ICTRP: CTRI/2016/06/007043. A Randomized, Open Label, Two Period, Single Dose, Crossover, Bioavailability Study of SPARC1612 and reference1612 in Subjects with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer (MBC). [online]. Stand: 06.2019. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=14836 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A3
[643]	CTRI201701007746	ICTRP: CTRI/2017/01/007746. A multicenter, open label, randomized, two treatment, two period, two way crossover, single dose, bioequivalence study of paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension (albumin-bound) 100 mg/vial by Cipla Ltd., India with ABRAXANE® for injectable suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) (albumin-bound) 100 mg/vial by Celgene Corporation, USA in breast cancer patients after failure of combination chemotherapy for metastatic disease or relapse within 6 months of adjuvant chemotherapy. - CRD/09 [online]. Stand: 06.2019. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=16728 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A3
[644]	CTRI201902017445	ICTRP: CTRI/2019/02/017445. A randomized, open label, balanced, multicenter, two-treatment, two-period, two-sequence, two-way crossover, single dose, bioequivalence study with pharmacokinetic endpoints of Paclitaxel Protein-Bound Particles for Injectable Suspension (albumin-bound) 100 mg/vial at a dose	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		of 260 mg/m ² of Ningbo Shouzheng Medicinal Research Co., Ltd. with ABRAXANE® for Injectable Suspension (albumin-bound) 100 mg/vial at a dose of 260 mg/m ² of Celgene Corporation, Summit, NJ 07901 in Breast cancer patients after failure of combination chemotherapy for metastatic disease or relapse within 6 months of adjuvant chemotherapy under fasting condition - CO180006 [online]. Stand: 06.2019. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=30546 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	
[645]	DRKS00003203	ICTRP: DRKS00003203. Non-interventional study on the safety and efficacy of an Abraxane® mono therapy for the therapy of patients with metastasized breast cancer with special consideration of the toxicity profiles - Abraham study [online]. Stand: 06.2019. URL: http://www.drks.de/DRKS00003203 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[646]	DRKS00003637	ICTRP: DRKS00003637. An Investigational Randomized Study on Epirubicin Plus Cyclophosphamide (EC) or Cyclophosphamide Plus Methotrexat Plus 5-fluorouracil (CMF) Versus Nab-paclitaxel Plus Capecitabine as Adjuvant Chemotherapy for Elderly Non Frail Patients With an Increased Risk for Relapse of a Primary Carcinoma of the Breast - ICE II [online]. Stand: 06.2019. URL: http://www.drks.de/DRKS00003637 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[647]	DRKS00005396	ICTRP: DRKS00005396. Adjuvant Phase III Trial to Compare Intense Dose-dense Adjuvant Treatment With EnPC to Dose Dense, Tailored Therapy With dtEC-dtD for Patients With High-risk Early Breast Cancer (GAIN-2) - GAIN-2 [online]. Stand: 06.2019. URL: http://www.drks.de/DRKS00005396 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[648]	EUCTR2008-003995-23-DE	ICTRP: EUCTR2008-003995-23-DE. An investigational randomized phase II-(III) study on epirubicin plus cyclophosphamide (or CMF) vs nab-paclitaxel plus capecitabine as adjuvant chemotherapy for elderly non frail patients with an increased risk for relapse of a primary carcinoma of the breast - ICE II [online]. Stand: 02.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003995-23 [Zugriff: 17.07.2019]. 2014.	A1
[649]	EUCTR2011-000075-13-DE	ICTRP: EUCTR2011-000075-13-DE. A multicenter non-randomized phase II study to evaluate nab-paclitaxel in metastatic breast cancer patients failing a solvent based taxane as (neo-)adjuvant treatment - Tiffany [online]. Stand: 12.2013. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000075-13 [Zugriff: 17.07.2019]. 2013.	A1
[650]	EUCTR2011-004476-10-ES	ICTRP: EUCTR2011-004476-10-ES. Phase II, open-label, non-randomized study of nab-paclitaxel for the neoadjuvant treatment of patients with stage II and III luminal breast cancer. [online]. Stand: 04.2012. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004476-10 [Zugriff: 17.07.2019]. 2012.	A1
[651]	EUCTR2011-	ICTRP: EUCTR2011-004714-41-DE. A randomized phase III trial comparing nanoparticle-based paclitaxel with solvent-based	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
	004714-41-DE	paclitaxel as part of neoadjuvant chemotherapy for patients with early breast cancer (GeparSepto) - GeparSepto [online]. Stand: 07.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004714-41 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	
[652]	EUCTR2012-000134-19-DE	ICTRP: EUCTR2012-000134-19-DE. A randomised, phase 2 trial of AEZS-108 in chemotherapy refractory triple negative (ER/PR/HER2-negative) LHRH-R positive metastatic breast cancer - AEZS-108 in patients with LHRH receptor positive breast cancer [online]. Stand: 09.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000134-19 [Zugriff: 17.07.2019]. 2015.	A1
[653]	EUCTR2012-000393-35-IT	ICTRP: EUCTR2012-000393-35-IT. a multicenter phase II trial of nab-paclitaxel and capecitabine as first line treatment in Her-2 negative metastatic breast cancer (MBC) - protocol GOIM 21002 [online]. Stand: 03.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000393-35 [Zugriff: 17.07.2019]. 2014.	A5
[654]	EUCTR2012-002707-18-IT	ICTRP: EUCTR2012-002707-18-IT. EFFECT: A randomized phase II study to evaluate the Efficacy and impact on Function of two different doses of nab-paclitaxel in elderly patients with advanced breast cancer - EFFECT [online]. Stand: 01.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002707-18 [Zugriff: 17.07.2019]. 2014.	A3
[655]	EUCTR2012-003481-41-IT	ICTRP: EUCTR2012-003481-41-IT. Neoadjuvant chemotherapy with nab-paclitaxel in women with HER2-negative high-risk breast cancer ETNA (Evaluating Treatment with Neoadjuvant Abraxane) - ETNA [online]. Stand: 03.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003481-41 [Zugriff: 17.07.2019]. 2014.	A1
[656]	EUCTR2012-004489-17-IT	ICTRP: EUCTR2012-004489-17-IT. WAVE: Weekly nab-paclitaxel (Abraxane®) Versus Epirubicin in women with early breast cancer who are elderly or unfit for a 3-weekly polychemotherapy regimen: a Phase II Randomized Trial evaluating Activity and Quality of Life. - WAVE [online]. Stand: 02.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004489-17 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A1
[657]	EUCTR2012-005352-41-IT	ICTRP: EUCTR2012-005352-41-IT. A phase II randomized, open-label study evaluating the addition of trastuzumab to (nabTM)-paclitaxel as first line treatment in primary HER2 negative metastatic breast cancer patients with HER2 positive Circulating Tumor Cells (CTCs). - Trastuzumab and (nabTM)-paclitaxel as first line MBC in HER2+ve CTC with primary HER2-ve. [online]. Stand: 02.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005352-41 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[658]	EUCTR2013-000113-20-AT	ICTRP: EUCTR2013-000113-20-AT. A PHASE 2/3, MULTICENTER, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF WEEKLY nab®-PACLITAXEL IN COMBINATION WITH GEMCITABINE OR CARBOPLATIN, COMPARED TO GEMCITABINE/CARBOPLATIN, AS FIRST LINE TREATMENT IN SUBJECTS WITH ER, PgR, AND HER2 NEGATIVE (TRIPLE NEGATIVE) METASTATIC BREAST CANCER - TNACITY [online]. Stand: 11.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000113-20 [Zugriff: 17.07.2019]. 2016.	A3
[659]	EUCTR2013-000287-29-IT	ICTRP: EUCTR2013-000287-29-IT. EARLY PREDICTION OF EFFICACY OF ENDOCRINE THERAPY IN BREAST CANCER: PILOT STUDY AND VALIDATION WITH 18F FLUOROESTRADIOL (FES) PET/CT - ET-FES STUDY 174-01 [online]. Stand: 03.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000287-29 [Zugriff: 17.07.2019]. 2015.	A1
[660]	EUCTR2014-002230-32-ES	ICTRP: EUCTR2014-002230-32-ES. 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 [online]. Stand: 02.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002230-32 [Zugriff: 17.07.2019]. 2015.	A2
[661]	EUCTR2014-005017-23-DE	ICTRP: EUCTR2014-005017-23-DE. 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 [online]. Stand: 07.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005017-23 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A1
[662]	EUCTR2014-005490-37-DE	ICTRP: EUCTR2014-005490-37-DE. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL COMPARED WITH PLACEBO WITH NAB-PACLITAXEL FOR PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER [online]. Stand: 09.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005490-37 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A3
[663]	EUCTR2015-001755-72-DE	ICTRP: EUCTR2015-001755-72-DE. Investigating Denosumab as an add-on to neoadjuvant chemotherapy in RANK/L-positive or RANK/L-negative primary breast cancer and two different nab-Paclitaxel schedules in a 2x2 factorial design (GeparX) - GeparX [online]. Stand: 08.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001755-72 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[664]	EUCTR2016-002435-15-ES	ICTRP: EUCTR2016-002435-15-ES. Pilot study to assess physical exercise intervention in neoadjuvant treatment with nab-paclitaxel in patients with triple negative breast cancer - OncoExer [online]. Stand: 08.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002435-15 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A1
[665]	EUCTR2016-004734-22-DE	ICTRP: EUCTR2016-004734-22-DE. A PHASE III RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH NEOADJUVANT ANTHRACYCLINE/NAB-PACLITAXEL-BASED CHEMOTHERAPY COMPARED WITH PLACEBO AND CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH PRIMARY INVASIVE TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER [online]. Stand: 09.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004734-22 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A1
[666]	EUCTR2017-001111-36-DK	ICTRP: EUCTR2017-001111-36-DK. An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors - CANFOUR [online]. Stand: 10.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A5
[667]	JPRN-JapicCTI-090921	ICTRP: JPRN-JapicCTI-090921. A Phase II Comparative Study between Weekly Administration of ABI-007 and Tri-weekly Administration of Docetaxel in Patients with Metastatic Breast Cancer. [online]. Stand: 04.2019. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-090921 <Recruitment_Status /> [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A2
[668]	JPRN-JapicCTI-111593	ICTRP: JPRN-JapicCTI-111593. A Phase I Study of weekly ABI-007 in Combination with TS-1 in Patients with Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-111593 <Recruitment_Status /> [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[669]	JPRN-JapicCTI-173766	ICTRP: JPRN-JapicCTI-173766. A Phase Ib Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With First-Line Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors. [online]. Stand: 06.2019. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173766 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[670]	JPRN-UMIN000004819	ICTRP: JPRN-UMIN000004819. Phase II trial of trastumab and weekly paclitaxel for breast cancer. -Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) Trial [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000005737 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[671]	JPRN-	ICTRP: JPRN-UMIN000005145. Phase II trial evaluating	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
	UMIN000005145	gemcitabine + nanoparticle albumin-bound paclitaxel in patients with HER2-negative metastatic breast cancer: GAMBIA trial [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000006048 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	
[672]	JPRN-UMIN000005388	ICTRP: JPRN-UMIN000005388. Randomized Phase II trial of Neoadjuvant weekly Nab-paclitaxel followed by FEC compared with Docetaxel followed by FEC for early breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000006397 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[673]	JPRN-UMIN000005414	ICTRP: JPRN-UMIN000005414. A Multicenter Phase II Study of Tri-weekly Nab-Paclitaxel for Patients with Metastatic Breast Cancer Pretreated with Taxanes (SBCCSG-20) - Phase II Study of Tri-weekly Nab-Paclitaxel for MBC Pretreated with Taxanes (SBCCSG-20) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000006423 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[674]	JPRN-UMIN000005704	ICTRP: JPRN-UMIN000005704. Feasibility study of Nab-paclitaxel followed by FEC as Neoadjuvant Chemotherapy for Primary Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000006745 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[675]	JPRN-UMIN000005979	ICTRP: JPRN-UMIN000005979. Phase II study of weekly Nab-paclitaxel followed by FEC as Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007073 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[676]	JPRN-UMIN000005982	ICTRP: JPRN-UMIN000005982. Phase II study of weekly Nab-paclitaxel for Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007077 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[677]	JPRN-UMIN000006020	ICTRP: JPRN-UMIN000006020. Phase II study of EC followed by Nab-paclitaxel as Neoadjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007125 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[678]	JPRN-UMIN000006053	ICTRP: JPRN-UMIN000006053. Phase II study of weekly Nab-paclitaxel followed by FEC as Neoadjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007162 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[679]	JPRN-UMIN000006084	ICTRP: JPRN-UMIN000006084. A feasibility study of Nab-Paclitaxel followed by Anthracycline-based regimen as adjuvant chemotherapy for breast cancer.(SBCCSG-21) - A feasibility study of Nab-Paclitaxel followed by Anthracycline-based	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		regimen as adjuvant chemotherapy for breast cancer.(SBCCSG-21) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007203 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	
[680]	JPRN-UMIN000006085	ICTRP: JPRN-UMIN000006085. A feasibility study of sequential Anthracycline-based regimen and Nab-Paclitaxel / Trastuzumab followed by Trastuzumab as postoperative adjuvant chemotherapy for Her2 positive breast cancer.(SBCCSG-22) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007204 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[681]	JPRN-UMIN000006158	ICTRP: JPRN-UMIN000006158. Evaluation of efficacy and safety of Abraxane for metastatic breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007078 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[682]	JPRN-UMIN000006159	ICTRP: JPRN-UMIN000006159. Phase II trial of Trastuzumab in combination with Abraxane for patients with HER2-positive metastatic breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007074 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[683]	JPRN-UMIN000006288	ICTRP: JPRN-UMIN000006288. Phase II Study of Primary Chemotherapy with Anthracycline-based Regimen Followed by Nab-paclitaxel and Trastuzumab in Patients with HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007435 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[684]	JPRN-UMIN000006383	ICTRP: JPRN-UMIN000006383. Phase I and dose-finding study of TS-1 with Abraxane for metastatic breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007574 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[685]	JPRN-UMIN000006427	ICTRP: JPRN-UMIN000006427. Phase 2 trial of weekly nab-paclitaxel in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007630 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[686]	JPRN-UMIN000006428	ICTRP: JPRN-UMIN000006428. Phase II study of FEC followed by Nab-paclitaxel as Neoadjuvant Chemotherapy for Primary Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007631 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[687]	JPRN-UMIN000006547	ICTRP: JPRN-UMIN000006547. Phase II study of q3w nab-paclitaxel in combination with q3w trastuzumab for HER2 positive metastatic breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007757 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[688]	JPRN-UMIN000006597	ICTRP: JPRN-UMIN000006597. Phase I trial of Albumin-bound paclitaxel plus Cyclophosphamide for metastatic breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007807 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[689]	JPRN-UMIN000006838	ICTRP: JPRN-UMIN000006838. Multicenter phase II trial of combination therapy using abraxane and trastuzumab + pertuzumab for HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007281 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[690]	JPRN-UMIN000007029	ICTRP: JPRN-UMIN000007029. Feasibility study of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel for patients with metastatic breast cancer (HBCC1101) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000008291 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[691]	JPRN-UMIN000007166	ICTRP: JPRN-UMIN000007166. A phase II study of a low dose every 3 weeks Abraxane for metastatic or recurrent breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000008440 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[692]	JPRN-UMIN000007180	ICTRP: JPRN-UMIN000007180. A phase II neoadjuvant trial of sequential tri-weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel (Abraxane)/cyclophosphamide, with trastuzumab in HER2-positive patients, followed by 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) in operable breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007139 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[693]	JPRN-UMIN000007342	ICTRP: JPRN-UMIN000007342. Phase II study of tri-weekly administration of nanoparticle albumin-bound-paclitaxel for first-line chemotherapy in advanced and metastatic HER2- negative breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000008655 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[694]	JPRN-UMIN000007510	ICTRP: JPRN-UMIN000007510. A phase 2 study of weekly Nab-Paclitaxel followed by FEC (Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide) as primary therapy for operable breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000008864 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[695]	JPRN-UMIN000007600	ICTRP: JPRN-UMIN000007600. Phase I/II study of Chemotherapy with Nab-paclitaxel, Carboplatin and Trastuzumab in HER2-positive Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000008968 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[696]	JPRN-UMIN000007724	ICTRP: JPRN-UMIN000007724. Primary systemic therapy of nab-paclitaxel in breast cancer patients [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000009081 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[697]	JPRN-UMIN000007725	ICTRP: JPRN-UMIN000007725. Feasibility study of adjuvant nab-paclitaxel in breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000009082 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[698]	JPRN-UMIN000007907	ICTRP: JPRN-UMIN000007907. Evaluation of the efficacy of Frozen Glove to prevent peripheral neuropathy in patients who receive nab-paclitaxel treatment [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000009259 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[699]	JPRN-UMIN000008085	ICTRP: JPRN-UMIN000008085. A Phase II study of Neoadjuvant chemotherapy in Tri-weekly nab-Paclitaxel followed by FEC with Operable HER2 Negative breast cancer - KBCSG-TR1213 [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000009512 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[700]	JPRN-UMIN000008465	ICTRP: JPRN-UMIN000008465. PhaseII study of neoadjuvant chemotherapy with the nab Paclitaxel And Trastuzumab followed by FEC for the HER2-positive resectable primary breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000009814 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[701]	JPRN-UMIN000008839	ICTRP: JPRN-UMIN000008839. Randomized phase II study of eribulin versus nab-paclitaxel in patients with relapsed HER2-negative breast cancer previously treated with anthracycline and peri-operative taxane [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000010382 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A3
[702]	JPRN-UMIN000008861	ICTRP: JPRN-UMIN000008861. Phase II study of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel for patients with metastatic breast cancer (KSCOG-BC04) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000010404 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[703]	JPRN-UMIN000009035	ICTRP: JPRN-UMIN000009035. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy with nab-Paclitaxel followed by EC for resectable primary breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000010602 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[704]	JPRN-UMIN000009046	ICTRP: JPRN-UMIN000009046. Phase1 Study of nab-paclitaxel plus Cyclophosphamide in Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000010611 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		17.07.2019]. 2019.	
[705]	JPRN-UMIN000009067	ICTRP: JPRN-UMIN000009067. Phase I trial of Gemcitabine plus nab-Paclitaxel for metastatic breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000010642 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[706]	JPRN-UMIN000009152	ICTRP: JPRN-UMIN000009152. Phase II study of FEC followed by Nab-paclitaxel as Neoadjuvant Chemotherapy for Primary Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000010730 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[707]	JPRN-UMIN000009153	ICTRP: JPRN-UMIN000009153. Phase 2 trial of weekly nab-paclitaxel in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer who have failed prior chemotherapy [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000010732 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[708]	JPRN-UMIN000009267	ICTRP: JPRN-UMIN000009267. Feasibility study of Anthracycline Based Regimen followed by Nab-Paclitaxel as adjuvant chemotherapy for elderly patients with breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000010595 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[709]	JPRN-UMIN000009526	ICTRP: JPRN-UMIN000009526. Exploratory study to determine predictive factors of effectiveness of nab-paclitaxel in breast cancer (Expect study) - Exploratory study to determine predictive factors of effectiveness of nab-paclitaxel in breast cancer (Expect study) [online]. Stand: 05.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000010936 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[710]	JPRN-UMIN000009616	ICTRP: JPRN-UMIN000009616. Study of combination chemotherapy of Albumin-bound paclitaxel / Cyclophosphamide in recurrent or metastatic breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000011281 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[711]	JPRN-UMIN000009733	ICTRP: JPRN-UMIN000009733. A phase 2 study of nab-Paclitaxel followed by FEC (Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide) as primary therapy for operable breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000011410 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[712]	JPRN-UMIN000009973	ICTRP: JPRN-UMIN000009973. Phase I Study of Nanoparticle albumin-bound paclitaxel and Cyclophosphamide combination chemotherapy for Patients with Metastatic Breast Cancer(GBCCSG-02) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000011679 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[713]	JPRN-UMIN000010125	ICTRP: JPRN-UMIN000010125. Phase 1 trial of Nab-paclitaxel and Gemcitabine for metastatic breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000011858 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[714]	JPRN-UMIN000010504	ICTRP: JPRN-UMIN000010504. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy with the FEC followed by weekly nab-Paclitaxel(nanoparticle albumin-bound paclitaxel) for the operable breast cancer (KSCOG-BC07) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000012286 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[715]	JPRN-UMIN000010579	ICTRP: JPRN-UMIN000010579. Phase 2 study of neoadjuvant tri-weekly Nab-paclitaxel and Trastuzumab followed by FEC(5-FU/epirubicin/cyclophosphamide) in patients for HER2 positive breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000012338 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[716]	JPRN-UMIN000010685	ICTRP: JPRN-UMIN000010685. Phase II study of EC followed by Nab-paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for HER2 negative with lymph node metastases [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000012456 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[717]	JPRN-UMIN000010845	ICTRP: JPRN-UMIN000010845. Phase II trial with abraxane and trastuzumab for advanced/recurrent HER2-positive breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000012698 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[718]	JPRN-UMIN000010945	ICTRP: JPRN-UMIN000010945. Phase I trial of weekly nab-paclitaxel plus cyclophosphamide for metastatic breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000012740 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[719]	JPRN-UMIN000011048	ICTRP: JPRN-UMIN000011048. Phase II study of Nab-paclitaxel followed by FEC as neoadjuvant chemotherapy for the operable breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000012931 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[720]	JPRN-UMIN000012047	ICTRP: JPRN-UMIN000012047. Pilot study of low-dose Nab-paclitaxel as adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000014084 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[721]	JPRN-UMIN000012048	ICTRP: JPRN-UMIN000012048. Phase II study of low-dose Nab-paclitaxel for advanced breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000014085 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		17.07.2019]. 2019.	
[722]	JPRN-UMIN000012428	ICTRP: JPRN-UMIN000012428. A feasibility study of Anthracycline-based regimen followed by Nab-Paclitaxel as adjuvant chemotherapy for breast cancer.(SBCCSG-32) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000014545 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[723]	JPRN-UMIN000012909	ICTRP: JPRN-UMIN000012909. A Phase II study of Neoadjuvant chemotherapy in Tri-weekly nab-Paclitaxel followed by FEC with Operable HER2 Negative breast cancer - A Phase II study of Neoadjuvant chemotherapy in Tri-weekly nab-Paclitaxel followed by FEC with Operable HER2 Negative breast cancer(KBCSG-TR1315) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000014639 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[724]	JPRN-UMIN000013261	ICTRP: JPRN-UMIN000013261. A Phase II study of Neoadjuvant chemotherapy in Docetaxel and Cyclophosphamide(TC therapy) with Operable HER2 Negative breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000015429 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[725]	JPRN-UMIN000013275	ICTRP: JPRN-UMIN000013275. Prospective cohort study for safety and efficacy of low dose nab-paclitaxel [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007805 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[726]	JPRN-UMIN000013513	ICTRP: JPRN-UMIN000013513. Phase 2 clinical trial of primary systemic therapy for primary breast cancer Sequential regimen of Nab-Paclitaxel followed by EC for HER2 negative breast cancer and concurrent regimen of Docetaxel/Carboplatin/Herceptin for HER2 positive breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007653 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[727]	JPRN-UMIN000014351	ICTRP: JPRN-UMIN000014351. Phase II Neoadjuvant Study of EC followed by Abraxane in operable breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000016703 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[728]	JPRN-UMIN000015516	ICTRP: JPRN-UMIN000015516. Randomized, optimal dose finding, Phase II Study of triweekly Abraxane in patients with metastatic breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000017916 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A2
[729]	JPRN-UMIN000016377	ICTRP: JPRN-UMIN000016377. Phase 1 study of TS-1 with Abraxane for metastatic breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000019017 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[730]	JPRN-UMIN000017033	ICTRP: JPRN-UMIN000017033. A phase II neoadjuvant trial of sequential weekly nab-paclitaxel(nanoparticle albumin-bound paclitaxel) (abraxane) in HER2-negative patients, followed by 5-fluorouracil/ epirubicine/ cyclophosphamide (FEC) in operable breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000019752 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[731]	JPRN-UMIN000017177	ICTRP: JPRN-UMIN000017177. Phase II study of Nab-paclitaxel plus S-1 followed by FEC as neoadjuvant chemotherapy for the operable breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000019931 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[732]	JPRN-UMIN000017382	ICTRP: JPRN-UMIN000017382. A Phase II trial of nab-paclitaxel followed by EC as neoadjuvant chemotherapy for resectable breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000020170 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[733]	JPRN-UMIN000017675	ICTRP: JPRN-UMIN000017675. A study of neoadjuvant nab-paclitaxel followed by FEC for luminal B-like (HER2-negative) and triple-negative breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000020489 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[734]	JPRN-UMIN000018202	ICTRP: JPRN-UMIN000018202. A Randomized, Open-label Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pertuzumab Retreatment in Previously Pertuzumab, Trastuzumab and Chemotherapy Treated Her2-Positive Metastatic Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer(Study of Perjeta re-treatment for clinical outcomes) - JBCRG-M05(PRECIOUS) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000021051 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[735]	JPRN-UMIN000019787	ICTRP: JPRN-UMIN000019787. Phase 2 clinical study of neoadjuvant chemotherapy for HER2-negative primary breast cancer patients using dose dense nab-paclitaxel followed by dose dense Epirubicin and cyclophosphamide [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000022855 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[736]	JPRN-UMIN000020693	ICTRP: JPRN-UMIN000020693. Phase2 study of dose dense EC followed Nab-PTXas neoadjuvant chemotherapy for HER2-negative primary breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000023875 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[737]	JPRN-UMIN000020994	ICTRP: JPRN-UMIN000020994. Observational study of Nab-paclitaxel followed by Anthracycline based regimen as preoperative chemotherapy for ER-negative resectable primary breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL:	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000024236 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	
[738]	JPRN-UMIN000022931	ICTRP: JPRN-UMIN000022931. Phase II study of Nab-paclitaxel followed by EC as neoadjuvant chemotherapy for the operable breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000026428 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[739]	JPRN-UMIN000027216	ICTRP: JPRN-UMIN000027216. Phase II study of nab-paclitaxel combined with S-1 in patients with early breast cancer: A multicenter clinical trial [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000031143 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[740]	JPRN-UMIN000029836	ICTRP: JPRN-UMIN000029836. A multicenter study of adjuvant nab-paclitaxel followed by FEC for early breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000034083 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[741]	JPRN-UMIN000030692	ICTRP: JPRN-UMIN000030692. A phase II study of neoadjuvant chemotherapy with nab-paclitaxel followed by FEC in patients with operable breast cancer - A phase II study of NAC with nab-paclitaxel for breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035036 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[742]	JPRN-UMIN000032153	ICTRP: JPRN-UMIN000032153. A phase II neoadjuvant trial of sequential nab-paclitaxel followed by 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) in operable breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000036679 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[743]	JPRN-UMIN000035235	ICTRP: JPRN-UMIN000035235. nab-Paclitaxel plus trastuzumab and pertuzumab followed by EC as a neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive operable breast cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000040151 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[744]	JPRN-UMIN000035869	ICTRP: JPRN-UMIN000035869. Phase I and II trial of combination therapy using nab-Paclitaxel+Pertuzumab+Trastuzumab for HER2 positive metastatic breast cancer - Combination therapy of nab-Paclitaxel+Pertuzumab+Trastuzumab [online]. Stand: 04.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000040850 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[745]	NCT00004074	ICTRP: NCT00004074. A Phase I Trial of Herceptin and Interleukin-12 [online]. Stand: 02.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004074 [Zugriff: 17.07.2019]. 2015.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[746]	NCT00046514	ICTRP: NCT00046514. A Phase II Clinical Trial of ABI-007 (A Cremophor-Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Paclitaxel) Administered Weekly in Taxol Resistant Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00046514 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A5
[747]	NCT00046527	ICTRP: NCT00046527. A Controlled, Randomized, Phase III, Multicenter, Open Label Study of ABI-007(a Cremophor Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Paclitaxel) and Taxol in Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00046527 [Zugriff: 17.07.2019]. 2015.	A1
[748]	NCT00093145	ICTRP: NCT00093145. A Phase II Study of Weekly Dose-Dense Nanoparticle Paclitaxel (ABI-007), Carboplatin With Herceptin® As First-Line Therapy of Advanced HER-2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00093145 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A1
[749]	NCT00107094	ICTRP: NCT00107094. An Open Label, Pilot Study of Dose-Dense Adriamycin Plus Cyclophosphamide (AC) Followed by ABI-007 as Adjuvant Therapy for Patients With Breast Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00107094 [Zugriff: 17.07.2019]. 2015.	A1
[750]	NCT00110695	ICTRP: NCT00110695. A Phase 2 Study of Neoadjuvant Chemotherapy With Sequential Weekly Nanoparticle Albumin Bound Paclitaxel (Abraxane) Followed by 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide (FEC) in Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00110695 [Zugriff: 17.07.2019]. 2015.	A1
[751]	NCT00140140	ICTRP: NCT00140140. An Open-Label Phase I/II Study of Weekly ABI-007 and Vinorelbine With or Without G-CSF in Patients With Stage IV (Metastatic) Breast Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00140140 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A5
[752]	NCT00193206	ICTRP: NCT00193206. Phase II Trial of Dose Dense Neoadjuvant Gemcitabine, Epirubicin, ABI-007 (GEA) in Locally Advanced or Inflammatory Breast Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00193206 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A1
[753]	NCT00254592	ICTRP: NCT00254592. Neoadjuvant Biweekly Doxorubicin and Cyclophosphamide With GM-CSF Followed by Weekly Carboplatin/Nab-paclitaxel Plus or Minus Trastuzumab and Plus or Minus Bevacizumab in Treatment of Large or Inflammatory Breast Cancer—a Phase II Study [online]. Stand: 10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00254592 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A1
[754]	NCT00274456	ICTRP: NCT00274456. A Randomized Phase II Study of Weekly or Every 3 Weeks ABI-007 Versus Every 3 Weeks Taxotere as First Line Therapy of Stage IV (Metastatic) Breast Cancer	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		[online]. Stand: 10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00274456 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	
[755]	NCT00281528	ICTRP: NCT00281528. A Phase II Study of Weekly Versus Every 2-week Versus Every 3-week Administration of ABI-007 (Abraxane) in Combination With Bevacizumab in Women With Metastatic Breast Cancer. [online]. Stand: 10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00281528 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A2
[756]	NCT00308178	ICTRP: NCT00308178. Dose Dense ABI-007 (Abraxane) in Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Feasibility Study [online]. Stand: 02.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00308178 [Zugriff: 17.07.2019]. 2015.	A1
[757]	NCT00331630	ICTRP: NCT00331630. Pilot Neoadjuvant Trial in Breast Cancer With Combination of ABI-007 (Abraxane) and GW572016 (Lapatinib) [online]. Stand: 05.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00331630 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[758]	NCT00392392	ICTRP: NCT00392392. Phase II Study of Preoperative Bevacizumab and Trastuzumab Administered With ABI-007 and Carboplatin in HER2 Overexpressing Breast Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00392392 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A1
[759]	NCT00394082	ICTRP: NCT00394082. A Phase II Trial of Weekly Administration of ABI-007 In Combination With Bevacizumab in Women With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00394082 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A5
[760]	NCT00394251	ICTRP: NCT00394251. An Open-label, Randomized, Comparative Pilot Study of Dose-dense Adriamycin Plus Cytosin (AC) Followed by Either ABI-007 (Abraxane) or Taxol With Bevacizumab as Adjuvant Therapy for Patients With Breast Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00394251 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A1
[761]	NCT00397761	ICTRP: NCT00397761. Combination Capecitabine (Xeloda) and ABI-007 (Abraxane, Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel) Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced, Operable Breast Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00397761 [Zugriff: 17.07.2019]. 2015.	A1
[762]	NCT00404404	ICTRP: NCT00404404. Phase II Trial of Abraxane Administered on a Weekly Schedule in Combination With Bevacizumab in Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00404404 [Zugriff: 17.07.2019]. 2015.	A5
[763]	NCT00407888	ICTRP: NCT00407888. Adjuvant Therapy for High-Risk Localized Breast Cancer Using Weekly Adriamycin + Daily Oral Cytosin With Continuous G-CSF Support for 12 Weeks	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Followed by Weekly Abraxane™ for 12 Weeks With Concurrent Herceptin for Subjects With HER-2/Neu Positive Disease, Phase II [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00407888 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	
[764]	NCT00436709	ICTRP: NCT00436709. A Pilot Study of Bevacizumab With Dose Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide (AC) Followed by Dose Dense Nanoparticle Albumin Bound Paclitaxel for the Treatment of Early Stage Breast Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00436709 [Zugriff: 17.07.2019]. 2015.	A1
[765]	NCT00442260	ICTRP: NCT00442260. Dose Finding and Efficacy Evaluation of DOXIL (Doxorubicin HCL Liposome Injection) in Combination With Abraxane (Abraxane) in Patients With Metastatic Breast Cancer (MBC) [Phase I and II] [online]. Stand: 06.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00442260 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A5
[766]	NCT00456846	ICTRP: NCT00456846. An Open-Label, Phase II Study of Weekly ABI-007 as First Line Therapy for Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00456846 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A5
[767]	NCT00470548	ICTRP: NCT00470548. Phase I/II Trial of Abraxane® (ABI-007) and Alimta® (Pemetrexed) in Advanced Solid Tumors With Emphasis on Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00470548 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A5
[768]	NCT00472693	ICTRP: NCT00472693. A Phase II Trial of Bevacizumab and ABI-007 (Abraxane) as Second-line Therapy in Her-2 Negative, Hormone Receptor Negative Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00472693 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[769]	NCT00479674	ICTRP: NCT00479674. A Phase II Study of Abraxane®, Carboplatin and Bevacizumab in „Triple Negative“ (Demonstrating No Expression for Estrogen, Progesterone, or Her2 Receptors) Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00479674 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A5
[770]	NCT00479856	ICTRP: NCT00479856. An Open-label, Multi-centre Study of Lapatinib in Combination with Chemotherapy in Patients With ErbB2 Overexpressing Breastcancer After Trastuzumab Failure in the Neoadjuvant or Adjuvantsetting. [online]. Stand: 10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00479856 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A1
[771]	NCT00503750	ICTRP: NCT00503750. Phase II Neoadjuvant Trial of Trastuzumab in Combination With Dose-Dense ABI-007 (Abraxane™) Followed by Vinorelbine for HER2 Overexpressing Early Stage Breast Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00503750 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[772]	NCT00503906	ICTRP: NCT00503906. A Phase II Study of Abraxane, Avastin and Gemcitabine for First Line Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00503906 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A5
[773]	NCT00607438	ICTRP: NCT00607438. A Phase II Study Of Abraxane and Nexavar in the First-Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00607438 [Zugriff: 17.07.2019]. 2015.	A5
[774]	NCT00609791	ICTRP: NCT00609791. Age-Related Changes in Nanoparticle Albumin Bound (Nab) Paclitaxel Pharmacokinetics and Pharmacodynamics [online]. Stand: 09.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00609791 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A5
[775]	NCT00616967	ICTRP: NCT00616967. A Multi-Institutional Double-Blind Phase II Study Evaluating Response and Surrogate Biomarkers to Carboplatin and Nab-Paclitaxel (CP) With or Without Vorinostat as Preoperative Chemotherapy in HER2-negative Primary Operable Breast Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00616967 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A1
[776]	NCT00618657	ICTRP: NCT00618657. A Phase II Study of Breast Cancer Treatment Using Weekly Carboplatin+Nab-paclitaxel, Plus Trastuzumab (HER2+) or Bevacizumab (HER2-) in the Neoadjuvant Setting [online]. Stand: 02.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00618657 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[777]	NCT00629499	ICTRP: NCT00629499. Phase II Trial of Nanoparticle Albumin-Bound (Nab) Paclitaxel/Cyclophosphamide in Early-Stage Breast Cancer (With Trastuzumab in HER2 Positive Patients) [online]. Stand: 10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00629499 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A1
[778]	NCT00637897	ICTRP: NCT00637897. Feasibility of Dose Titration of Paricalcitol (Zemlar) in Women Receiving Taxanes or Ixabepilone for Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00637897 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A5
[779]	NCT00654836	ICTRP: NCT00654836. A Phase II Study of Carboplatin, Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel (ABI-007) and Avastin as the First Line Therapy in Metastatic Breast Cancer. [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00654836 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A5
[780]	NCT00662129	ICTRP: NCT00662129. Phase II Trial of Albumin-Bound Paclitaxel in Combination With Gemcitabine and Bevacizumab in Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00662129 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A5
[781]	NCT00675259	ICTRP: NCT00675259. Phase II Trial of Neoadjuvant	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Chemotherapy [NCT] With Weekly Nanoparticle Albumin-bound Paclitaxel [Nab-paclitaxel; Abraxane®] in Combination With Carboplatin and Bevacizumab in Women With Clinical Stages I-III Breast Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00675259 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	
[782]	NCT00709761	ICTRP: NCT00709761. LPT 111111- A Single-arm, Multicenter Phase II Study to Evaluate The Combination of Weekly Nanoparticle Albumin Bound Paclitaxel (Nab-Paclitaxel or ABRAXANE®) and Lapatinib (TYKERB®) in Women With No More Than One Prior Treatment for ErbB2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 06.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00709761 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A5
[783]	NCT00723125	ICTRP: NCT00723125. Q3week Carboplatin With Weekly Abraxaneä And Avastin + Subsequent Dose-Dense Ac With Avastin As Neoadjuvant Therapy In Resectable And Unresectable (Stage Iia-IIIb) Her2-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 01.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00723125 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[784]	NCT00733408	ICTRP: NCT00733408. Combined Targeted Therapies for Triple Negative Advanced Breast Cancer - A Phase II Trial of Weekly Nab-Paclitaxel and Bevacizumab Followed by Maintenance Targeted Therapy With Bevacizumab and Erlotinib [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00733408 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A5
[785]	NCT00748553	ICTRP: NCT00748553. A Phase I/II Clinical Trial of the Hypomethylating Agent Azacitidine (Vidaza) With the Nanoparticle Albumin Bound Paclitaxel (Abraxane) in the Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors and Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00748553 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A5
[786]	NCT00777673	ICTRP: NCT00777673. Neoadjuvant Weekly Nab-paclitaxel (Abraxane®) Plus Carboplatin Followed By Doxorubicin Plus Cyclophosphamide With Bevacizumab Added Concurrently To Chemotherapy For Palpable And Operable Triple Negative Invasive Breast Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00777673 [Zugriff: 17.07.2019]. 2015.	A1
[787]	NCT00785291	ICTRP: NCT00785291. A Randomized Phase III Trial of Weekly Paclitaxel Compared to Weekly Nanoparticle Albumin Bound Nab-paclitaxel or Ixabepilone With or Without Bevacizumab as First-Line Therapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00785291 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[788]	NCT00821964	ICTRP: NCT00821964. Phase II Study of Topical Imiquimod and Weekly Abraxane for the Treatment of Breast Cancer Cutaneous Metastases [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00821964 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		17.07.2019]. 2017.	
[789]	NCT00856492	ICTRP: NCT00856492. A Randomized Phase II Trial of Weekly Nanoparticle Albumin Bound Paclitaxel (Nab-Paclitaxel) (NSC-736631) With or Without Bevacizumab, Either Preceded by or Followed by Q 2 Week Doxorubicin (A)and Cyclophosphamide (C) Plus Pegfilgrastim (PEG-G) as Neoadjuvant Therapy For Inflammatory and Locally Advanced HER-2/NEU Negative Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00856492 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A1
[790]	NCT00934895	ICTRP: NCT00934895. Phase I/II Study of Weekly Abraxane and RAD001 in Women With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. A Study of the Cancer Institute of New Jersey Oncology Group (CINJOG) [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00934895 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A5
[791]	NCT00944047	ICTRP: NCT00944047. Abraxane and Trastuzumab Followed by Dose Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide as Neoadjuvant Therapy in Invasive Breast Cancer With Low HER2 Expression (1+ or 2+ by IHC) [online]. Stand: 06.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00944047 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A1
[792]	NCT00983424	ICTRP: NCT00983424. A Phase I, Open-label, Study of the Safety and Tolerability of Cyclosporine A (CsA) in Combination With Nab-paclitaxel in Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00983424 [Zugriff: 17.07.2019]. 2015.	A5
[793]	NCT01036087	ICTRP: NCT01036087. Phase II Study of Panitumumab, Nab-paclitaxel, and Carboplatin for Patients With Primary Inflammatory Breast Cancer (IBC) Without HER2 Overexpression [online]. Stand: 05.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01036087 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[794]	NCT01090128	ICTRP: NCT01090128. Phase I Study of Neoadjuvant Chemotherapy With Nanoparticle Albumin Bound Paclitaxel, Doxorubicin and Cyclophosphamide (NAC) in Patients With Stages II-III Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01090128 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A1
[795]	NCT01149798	ICTRP: NCT01149798. A Single Institutional Phase II Clinical Trial of Abraxane Combined With Cisplatin in Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01149798 [Zugriff: 17.07.2019]. 2015.	A5
[796]	NCT01207102	ICTRP: NCT01207102. A Phase II Study of Abraxane® and Carboplatin as First-line Treatment for „Triple Negative“ (Demonstrating no Expression for Estrogen, Progesterone, or Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)Receptors) Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01207102 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[797]	NCT01307891	ICTRP: NCT01307891. An Open Label, Randomized, Phase II Trial of Abraxane (Paclitaxel Albumin-Bound Particles for Injectable Suspension), With or Without Tigatuzumab (a Humanized Monoclonal Antibody Targeting Death Receptor 5) in Patients With Metastatic, Triple Negative (ER, PR, and HER-2 Negative) Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01307891 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A3
[798]	NCT01446016	ICTRP: NCT01446016. Phase II Study of The Efficacy And Safety of Chloroquine © in CombinAtion With Taxane or Taxane-like (T) Chemo Agents in The Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Failed Anthracycline Chemo Base Therapy. [online]. Stand: 04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01446016 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[799]	NCT01463072	ICTRP: NCT01463072. Efficacy and Tolerability of Nanoparticle Albumin Bound Paclitaxel (Abraxane) in Patients 65 and Older With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 09.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01463072 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A5
[800]	NCT01492101	ICTRP: NCT01492101. The BEACON Study (Breast Cancer Outcomes With NKTR-102): A Phase 3 Open-Label, Randomized, Multicenter Study of NKTR-102 Versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Patients With Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline, a Taxane and Capecitabine [online]. Stand: 08.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01492101 [Zugriff: 17.07.2019]. 2016.	A1
[801]	NCT01493310	ICTRP: NCT01493310. A Randomized Phase I Trial of Nanoparticle Albumin Bound Paclitaxel (Nab-paclitaxel, Abraxane) With or Without Mifepristone for Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 09.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01493310 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A3
[802]	NCT01525966	ICTRP: NCT01525966. Phase II Trial of Neoadjuvant Chemotherapy With Carboplatin and NAB-Paclitaxel in Patients With Locally Advanced and Inflammatory Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01525966 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[803]	NCT01550848	ICTRP: NCT01550848. A Phase II Study of Abraxane Combined With Gemcitabine in the Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 09.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01550848 [Zugriff: 17.07.2019]. 2015.	A5
[804]	NCT01565499	ICTRP: NCT01565499. Phase II, Open-label, Non-randomized Study of Nab-paclitaxel for the Neoadjuvant Treatment of Patients With Stage II and III Luminal Breast Cancer [online]. Stand: 02.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01565499 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[805]	NCT01572038	ICTRP: NCT01572038. A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study of Pertuzumab in Combination With Trastuzumab and a Taxane in First Line Treatment of Patients With HER2-Positive Advanced (Metastatic or Locally Recurrent) Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01572038 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[806]	NCT01625429	ICTRP: NCT01625429. A Single-center, Prospective, Phase II Study of Albumin-bound Paclitaxel (Nab-paclitaxel) and Carboplatin With or Without Trastuzumab (Herceptin) as Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01625429 [Zugriff: 17.07.2019]. 2015.	A1
[807]	NCT01647672	ICTRP: NCT01647672. A Study to Assess the Efficacy and Safety With Albumin-bound Paclitaxel (Abraxane) in the TAC as Neoadjuvant Chemotherapy in the Treatment of Operable Breast Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01647672 [Zugriff: 17.07.2019]. 2015.	A1
[808]	NCT01730833	ICTRP: NCT01730833. Phase II Prospective Open Label Study of Pertuzumab, Trastuzumab, and Nab-Paclitaxel in Patients With HER-2 Positive Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 11.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01730833 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A5
[809]	NCT01746225	ICTRP: NCT01746225. A Randomized Phase II Study Evaluating Different Schedules of Nab-Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer (SNAP Trial) [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01746225 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A1
[810]	NCT01763710	ICTRP: NCT01763710. Neurotoxicity Characterization Phase II Randomized Study of Nab-paclitaxel Versus Conventional Paclitaxel as First-line Therapy of Metastatic HER2-negative Breast Cancer. [online]. Stand: 04.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01763710 [Zugriff: 17.07.2019]. 2016.	A1
[811]	NCT01803282	ICTRP: NCT01803282. A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GS-5745 as Monotherapy and in Combination With Chemotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 05.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01803282 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[812]	NCT01815242	ICTRP: NCT01815242. Adjuvant Dynamic Marker-Adjusted Personalized Therapy Trial Optimizing Risk Assessment and Therapy Response Prediction in Early Breast Cancer - Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01815242 [Zugriff: 17.07.2019]. 2015.	A1
[813]	NCT01830244	ICTRP: NCT01830244. Tailored Neoadjuvant Epirubicin and Cyclophosphamide (EC) and Nanoparticle Albumin Bound (Nab) Paclitaxel for Newly Diagnosed Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01830244	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	
[814]	NCT01847001	ICTRP: NCT01847001. A Study of the Beta-blocker Propranolol Alone and With Chemotherapy in Patients Receiving Neoadjuvant Treatment for Newly Diagnosed Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01847001 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[815]	NCT01929941	ICTRP: NCT01929941. A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB047986 in Subjects With Advanced Malignancies [online]. Stand: 01.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01929941 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A5
[816]	NCT01938833	ICTRP: NCT01938833. A Phase I/II Study of Romidepsin in Combination With Abraxane in Patients With Metastatic Inflammatory Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01938833 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A5
[817]	NCT02009449	ICTRP: NCT02009449. A Phase 1, Open-Label Dose Escalation First-in-Human Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Maximum Tolerated Dose, Preliminary Clinical Activity and Pharmacokinetics of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02009449 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[818]	NCT02019277	ICTRP: NCT02019277. An Open-label, Multicentre, Phase IIIb Study With Intravenous Administration of Pertuzumab, Subcutaneous Trastuzumab, and a Taxane in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 09.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02019277 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A5
[819]	NCT02064829	ICTRP: NCT02064829. An Open-label, Randomized, Multi-center, Single-Dose, 2-Sequence, 2-Period, Crossover, Comparative Bioequivalence Study of IG-001 (Cb-paclitaxel) 260 mg/m ² Versus Nab-paclitaxel 260 mg/m ² Administered Intravenously With an Open-Label Extension of IG-001 in Patients With Metastatic or Locally Recurrent Breast Cancer [online]. Stand: 04.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02064829 [Zugriff: 17.07.2019]. 2016.	A2
[820]	NCT02073487	ICTRP: NCT02073487. Randomized Open Label PhII Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine (Te) in Combination w/Lapatinib (L) Followed by Abraxane (A) Compared w/Trastuzumab Plus Pertuzumab Followed by Paclitaxel in Her2/Neu Over-Expressed Breast Cancer Patients [online]. Stand: 04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02073487 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[821]	NCT02073916	ICTRP: NCT02073916. Phase Ib Trial of Trastuzumab Emtansine In Combination With Lapatinib Plus Abraxane In Metastatic Her 2 Neu Over-Expressed Breast Cancer Patients [online]. Stand: 04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02073916 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[822]	NCT02183805	ICTRP: NCT02183805. Phase II Study of Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation as First Line Therapy for Metastatic Triple-negative Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02183805 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A5
[823]	NCT02229149	ICTRP: NCT02229149. Randomized Phase II Trial of Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab Versus Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab Plus Pertuzumab In Women With Pretreated, HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer (MBC) [online]. Stand: 10.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02229149 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A1
[824]	NCT02309177	ICTRP: NCT02309177. A Phase 1, Open-label, Multicenter, Safety Study of Nivolumab (Bms-936558) in Combination With Nab-paclitaxel Plus or Minus Gemcitabine in Pancreatic Cancer, Nab-paclitaxel/Carboplatin in Stage IIIb/iv Non-small Cell Lung Cancer or Nab-paclitaxel in Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02309177 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A2
[825]	NCT02331251	ICTRP: NCT02331251. A Phase Ib/II Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (PembroPlus) [online]. Stand: 07.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02331251 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A5
[826]	NCT02344472	ICTRP: NCT02344472. DETECT V / CHEVENDO CHEMO-Versus ENDOcrine Therapy in Combination With Dual HER2-targeted Therapy of Herceptin® (Trastuzumab) and Perjeta® (Pertuzumab) in Patients With HER2 Positive and Hormone-receptor Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02344472 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A1
[827]	NCT02379247	ICTRP: NCT02379247. Phase I/II Study of BYL719 and Nab-Paclitaxel in Subjects With Locally Recurrent or Metastatic HER-2 Negative Breast Cancer [online]. Stand: 10.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02379247 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A5
[828]	NCT02530489	ICTRP: NCT02530489. Triple-Negative First-Line Study: Neoadjuvant Trial of Nab-Paclitaxel and MPDL3280A, a PDL-1 Inhibitor in Patients With Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02530489 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[829]	NCT02555696	ICTRP: NCT02555696. Assessment of Abraxane in Metastatic Breast Cancer in a Real-life Setting [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02555696 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A5
[830]	NCT02598310	ICTRP: NCT02598310. Phase II Study of Neoadjuvant Nab-paclitaxel (PTX) and Trastuzumab for ER Negative and HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 06.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02598310 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		17.07.2019]. 2018.	
[831]	NCT02620280	ICTRP: NCT02620280. Neo-Adjuvant Study With the PDL1-directed Antibody in Triple Negative Locally Advanced Breast Cancer Undergoing Treatment With Nab-paclitaxel and Carboplatin [online]. Stand: 02.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02620280 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[832]	NCT02622074	ICTRP: NCT02622074. A Phase 1b Study to Evaluate Safety and Clinical Activity of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment for Triple Negative Breast Cancer (TNBC) - (KEYNOTE 173) [online]. Stand: 07.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02622074 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A1
[833]	NCT02632071	ICTRP: NCT02632071. Multi-center Phase IB Trial of ACY-1215 (Ricolinostat) Combined With Nab-paclitaxel in Unresectable or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02632071 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[834]	NCT02685059	ICTRP: NCT02685059. A Randomized Phase II Study to Investigate the Addition of PD-L1 Antibody MEDI4736 to a Taxane-anthracycline Containing Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer (GeparNuevo) [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02685059 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A1
[835]	NCT02687490	ICTRP: NCT02687490. A Prospective, Single-center, Open-Label, Phase II Study of Abraxane in Patients With Visceral Metastases Dominant Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02687490 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[836]	NCT02752685	ICTRP: NCT02752685. Phase II Study of Pembrolizumab and Nab-paclitaxel in HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02752685 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A5
[837]	NCT02788981	ICTRP: NCT02788981. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase II Trial of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel (Nab-Paclitaxel, Abraxane®) With or Without Mifepristone for Advanced, Glucocorticoid Receptor-Positive, Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02788981 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A3
[838]	NCT02819518	ICTRP: NCT02819518. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer - (KEYNOTE-355) [online]. Stand: 05.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02819518 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A3
[839]	NCT02915744	ICTRP: NCT02915744. A Phase 3 Open-Label, Randomized, Multicenter Study of NKTR-102 Versus Treatment of	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Physician's Choice (TPC) in Patients With Metastatic Breast Cancer Who Have Stable Brain Metastases and Have Been Previously Treated With an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine [online]. Stand: 03.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02915744 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	
[840]	NCT02999477	ICTRP: NCT02999477. A Pilot Study Of Changes In PD-L1 Expression During Preoperative Treatment With Nab-Paclitaxel And Pembrolizumab In Hormone Receptor-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 08.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02999477 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A1
[841]	NCT03121352	ICTRP: NCT03121352. Pilot Study of Carboplatin, Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03121352 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[842]	NCT03166085	ICTRP: NCT03166085. A Phase 1b Study of PU-H71 With Nab-paclitaxel (Abraxane) in Patients With HER2-Negative Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03166085 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[843]	NCT03175666	ICTRP: NCT03175666. NANT Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With TNBC Who Have Progressed on or After Anthracycline-based Chemotherapy [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03175666 [Zugriff: 17.07.2019]. 2017.	A5
[844]	NCT03193853	ICTRP: NCT03193853. Phase II Clinical Trial of Treatment With TAK-228 and TAK-117 to Inhibit Homologous Recombination (HR) Followed by Cisplatin and Nab Paclitaxel in Patients With Chemotherapy-pretreated Metastatic Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 02.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03193853 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A5
[845]	NCT03197935	ICTRP: NCT03197935. A Phase III Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Neoadjuvant Anthracycline/Nab-Paclitaxel-Based Chemotherapy Compared With Placebo and Chemotherapy in Patients With Primary Invasive Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03197935 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[846]	NCT03289819	ICTRP: NCT03289819. A Phase II One-arm Open-label Neoadjuvant Study of Pembrolizumab in Combination With Nab-paclitaxel Followed by Pembrolizumab in Combination With Epirubicin and Cyclophosphamide in Patients With Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03289819 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A1
[847]	NCT03304210	ICTRP: NCT03304210. Intraperitoneal Aerosolization of Albumin-stabilized Paclitaxel Nanoparticles for Stomach,	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Pancreas, Breast and Ovarian Cancer [online]. Stand: 06.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03304210 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	
[848]	NCT03387085	ICTRP: NCT03387085. NANT Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine: Molecularly Informed Integrated Immunotherapy Combining Innate High-affinity Natural Killer (haNK) Cell Therapy With Adenoviral and Yeast-based Vaccines to Induce T-cell Responses in Subjects With TNBC Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. [online]. Stand: 05.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03387085 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[849]	NCT03554109	ICTRP: NCT03554109. An Open-Label Randomized Phase 2 Trial Of The NANT NEOADJUVANT Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) VACCINE VS Standard-Of-Care For The Neoadjuvant Treatment Of Subjects With TNBC [online]. Stand: 05.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03554109 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[850]	NCT03647514	ICTRP: NCT03647514. A Prospective, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Abraxane Combined With Xeloda as Neo-Adjuvant Chemotherapy in Early Operable Breast Cancer [online]. Stand: 12.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03647514 [Zugriff: 17.07.2019]. 2018.	A1
[851]	NCT03678883	ICTRP: NCT03678883. Phase ½ Study of 9-ING-41, a Glycogen Synthase Kinase-3 Beta (GSK-3β) Inhibitor, as a Single Agent and Combined With Chemotherapy, in Patients With Refractory Hematologic Malignancies or Solid Tumors [online]. Stand: 06.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03678883 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[852]	NCT03719326	ICTRP: NCT03719326. A Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Immunotherapy Combinations in Participants With Breast and Gynecologic Malignancies [online]. Stand: 05.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03719326 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[853]	NCT03734029	ICTRP: NCT03734029. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active Controlled Trial of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects [online]. Stand: 05.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03734029 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A3
[854]	NCT03777579	ICTRP: NCT03777579. A Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study of JS001 (Anti-PD-1 Antibody) in Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel as First-line Therapy for Patients With Primarily Diagnose or Recurrent and Metastatic Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 01.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03777579 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A3
[855]	NCT03800836	ICTRP: NCT03800836. A Phase Ib, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Ipatasertib in	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Combination With Atezolizumab and Paclitaxel or Nab-Paclitaxel in Patients With Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03800836 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	
[856]	NCT03805399	ICTRP: NCT03805399. Precision Treatment of Refractory Triple Negative Breast Cancer Based on Molecular Subtyping—FUSCC-TNBC- Umbrella Trial [online]. Stand: 01.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03805399 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[857]	NCT03872791	ICTRP: NCT03872791. A Phase Ib/II Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of KN046 Monotherapy or in Combination With Nab-paclitaxel in Subjects With Triple-negative Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03872791 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[858]	NCT03907800	ICTRP: NCT03907800. Neoadjuvant Nab-paclitaxel in Triple-negative or HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03907800 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[859]	NCT03919253	ICTRP: NCT03919253. Pyrotinib in Combination With Nab-paclitaxel in Patients With HER2-positive Advanced Breast Cancer: an Exploratory Study [online]. Stand: 04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03919253 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[860]	NCT03959397	ICTRP: NCT03959397. A Real-world Study of Paclitaxel Injection (Albumin-bound) for Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03959397 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
[861]	NCT03961698	ICTRP: NCT03961698. A Phase 2, Multi-arm, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of IPI-549 Administered in Combination With Front-line Treatment Regimens in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer or Renal Cell Carcinoma [online]. Stand: 06.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03961698 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A5
[862]	NCT03994107	ICTRP: NCT03994107. A Single-center, Prospective, Single Arm Study of Neoadjuvant Treatment With Pegylated Liposomal Doxorubicin(PLD)Plus Albumin-Bound Paclitaxel and Trastuzumab in HER-2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 07.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03994107 [Zugriff: 17.07.2019]. 2019.	A1
EU-CTR			
[863]	2006-000378-61	EU-CTR: 2006-000378-61. Ensayo Clínico De Fase III Multicéntrico, Randomizado, Controlado Con Placebo, Para Evaluar La Eficacia Y Seguridad De Bevacizumab En Combinación Con Diversos Regímenes De Quimioterapia En Pacientes con Cáncer de Mama Metastásico no Tratado Previamente [online]. URL:	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000378-61 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	
[864]	2006-006507-36	EU-CTR: 2006-006507-36. A Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Bevacizumab in Combination with Chemotherapy Regimens in Subjects with Previously Treated Metastatic Breast Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006507-36 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[865]	2008-003995-23	EU-CTR: 2008-003995-23. An investigational randomized phase II-(III) study on epirubicin plus cyclophosphamide (or CMF) vs nab-paclitaxel plus capecitabine as adjuvant chemotherapy for elderly non frail patients with an increased risk for relapse of a primary carcinoma of the breast [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003995-23 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[866]	2011-000075-13	EU-CTR: 2011-000075-13. A multicenter non-randomized phase II study to evaluate nab-paclitaxel in metastatic breast cancer patients failing a solvent based taxane as (neo-)adjuvant treatment [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000075-13 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A5
[867]	2011-001462-17	EU-CTR: 2011-001462-17. Adjuvant Dynamic marker-Adjusted Personalized Therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001462-17 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[868]	2011-003625-97	EU-CTR: 2011-003625-97. Phase II study of cabazitaxel as 2 nd -line treatment in patients with HER-2 negative metastatic breast cancer previously treated with taxanes [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003625-97 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[869]	2011-003832-30	EU-CTR: 2011-003832-30. The BEACON Study (BrEAsT Cancer Outcomes with NKTR-102): A Phase 3 Open-Label, Randomized, Multicenter Study of NKTR-102 versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Patients with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003832-30 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[870]	2011-004476-10	EU-CTR: 2011-004476-10. Phase II, open-label, non-randomized study of nab-paclitaxel for the neoadjuvant treatment of patients with stage II and III luminal breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004476-10 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[871]	2011-004714-41	EU-CTR: 2011-004714-41. A randomized phase III trial	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		comparing nanoparticle-based paclitaxel with solvent-based paclitaxel as part of neoadjuvant chemotherapy for patients with early breast cancer (GeparSepto) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004714-41 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	
[872]	2011-005214-11	EU-CTR: 2011-005214-11. Neo- adjuvant phase III trial to compare intense dose-dense chemotherapy to tailored dose-dense chemotherapy in patients with high-risk early breast cancer (GAIN-2 trial) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005214-11 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[873]	2012-000134-19	EU-CTR: 2012-000134-19. A randomised, phase 2 trial of AEZS-108 in chemotherapy refractory triple negative (ER/PR/HER2-negative) LHRH-R positive metastatic breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000134-19 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[874]	2012-000393-35	EU-CTR: 2012-000393-35. a multicenter phase II trial of nab-paclitaxel and capecitabine as first line treatment in Her-2 negative metastatic breast cancer (MBC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000393-35 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A5
[875]	2012-002361-36	EU-CTR: 2012-002361-36. Neurotoxicity characterization phase II randomized study of nab-paclitaxel versus conventional paclitaxel as first-line therapy of metastatic HER2-negative breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002361-36 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[876]	2012-002707-18	EU-CTR: 2012-002707-18. EFFECT: A randomized phase II study to evaluate the Efficacy and impact on Function of two different doses of nab-paclitaxel in elderly patients with advanced breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002707-18 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A3
[877]	2012-003058-10	EU-CTR: 2012-003058-10. A randomized phase II study evaluating different schedules of nab-Paclitaxel in metastatic breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003058-10 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A3
[878]	2012-003481-41	EU-CTR: 2012-003481-41. Neoadjuvant chemotherapy with nab-paclitaxel in women with HER2-negative high-risk breast cancer ETNA (Evaluating Treatment with Neoadjuvant Abraxane) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003481-41 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[879]	2012-004489-17	EU-CTR: 2012-004489-17. WAVE: Weekly nab-paclitaxel (Abraxane®) Versus Epirubicin in women with early breast	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		cancer who are elderly or unfit for a 3-weekly polychemotherapy regimen: a Phase II Randomized Trial evaluating Activity and Quality of Life [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004489-17 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	
[880]	2012-005352-41	EU-CTR: 2012-005352-41. A phase II randomized, open-label study evaluating the addition of trastuzumab to (nabTM)-paclitaxel as first line treatment in primary HER2 negative metastatic breast cancer patients with HER2 positive Circulating Tumor Cells (CTCs) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005352-41 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A3
[881]	2013-000113-20	EU-CTR: 2013-000113-20. A PHASE 2/3, MULTI-CENTER, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF WEEKLY nab@-PACLITAXEL IN COMBINATION WITH GEMCITABINE OR CARBOPLATIN, COMPARED TO GEMCITABINE/CARBOPLATIN, AS FIRST LINE TREATMENT IN SUBJECTS WITH ER, PgR, AND HER2 NEGATIVE (TRIPLE NEGATIVE) METASTATIC BREAST CANCER [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000113-20 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A2
[882]	2013-000287-29	EU-CTR: 2013-000287-29. Early Prediction of Efficacy of Endocrine Therapy in Breast Cancer: Pilot Study and Validation with 18f Fluoroestradiol (Fes) Pet/Ct [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000287-29 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[883]	2013-001463-23	EU-CTR: 2013-001463-23. Randomized Phase II Study of Weekly ABI-007 plus Gemcitabine or Simplified LV5FU2 as First-line Therapy in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001463-23 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[884]	2013-005134-38	EU-CTR: 2013-005134-38. Phase I-II study of weekly nab (nanoparticle albumin-bound)-paclitaxel (nab-paclitaxel) in combination with liposomal encapsulated doxorubicin (LDox) in patients with HER2 negative metastatic breast cancer (ABRAMYO STUDY) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005134-38 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A5
[885]	2014-001105-41	EU-CTR: 2014-001105-41. A Phase 2, open-label, multicenter study to assess safety and efficacy of second/third-line treatment with nab-paclitaxel (ABI-007) in combination with epigenetic modifying therapy of CC-486, or immunotherapy of durvalumab (MEDI4736), or as monotherapy in subjects with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): ABOUND.2L+ [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001105-41 [Zugriff:	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		16.07.2019]. 0000.	
[886]	2014-002230-32	EU-CTR: 2014-002230-32. 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002230-32 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A2
[887]	2014-002249-22	EU-CTR: 2014-002249-22. DETECT V/CHEVENDO: A multicenter, randomized phase III study to compare chemovs endocrine therapy in combination with dual HER2-targeted therapy of Herceptin® (trastuzumab) and Perjeta® (pertuzumab) plus Kisqali® (ribociclib) in patients with HER2 positive and hormone-receptor positive metastatic breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002249-22 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[888]	2014-003951-72	EU-CTR: 2014-003951-72. Phase II randomized multicenter study of Everolimus as maintenance therapy for metastatic neuroendocrine carcinoma with pulmonary or gastroenteropancreatic origin [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003951-72 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[889]	2014-005017-23	EU-CTR: 2014-005017-23. Neo-Adjuvant study with the PDL1-directed antibody in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab-paclitaxel and carboplatin [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005017-23 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[890]	2014-005490-37	EU-CTR: 2014-005490-37. A Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Nab-Paclitaxel Compared with Placebo with Nab-Paclitaxel for Patients with Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005490-37 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A3
[891]	2015-001755-72	EU-CTR: 2015-001755-72. Investigating Denosumab as an add-on to neoadjuvant chemotherapy in RANK/L-positive or RANK/L-negative primary breast cancer and two different nab-Paclitaxel schedules in a 2x2 factorial design (GeparX) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001755-72 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[892]	2015-002714-72	EU-CTR: 2015-002714-72. A randomized phase II study to investigate the addition of PD-L1 antibody MEDI4736 to a taxane-anthracycline containing chemotherapy in triple negative breast cancer. (GeparNuevo) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002714-72 [Zugriff:	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		16.07.2019]. 0000.	
[893]	2016-001099-31	EU-CTR: 2016-001099-31. A Phase 1b (Open-Label) Phase 2 (Randomized, Double-Blinded) Study Evaluating Nab-Paclitaxel and Gemcitabine With or Without Olaratumab in the Treatment of First-Line Metastatic Pancreatic Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001099-31 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[894]	2016-001432-35	EU-CTR: 2016-001432-35. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer – (KEYNOTE-355) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001432-35 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A3
[895]	2016-002435-15	EU-CTR: 2016-002435-15. Pilot study to assess physical exercise intervention in neoadjuvant treatment with nab-paclitaxel in patients with triple negative breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002435-15 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[896]	2016-002453-38	EU-CTR: 2016-002453-38. A Phase 3 Open-Label, Randomized, Multicenter Study of NKTR-102 versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Patients with Metastatic Breast Cancer Who Have Stable Brain Metastases and Have Been Previously Treated with an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002453-38 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[897]	2016-002674-12	EU-CTR: 2016-002674-12. A phase II, randomised, opened and multicenter study, to evaluate the effect of metronomic oral Vinorelbine vs the best treatment of support as maintenance therapy after first-line chemotherapy based on taxanes in patients with breast cancer HER-2 negative resistant to endocrine therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002674-12 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[898]	2016-003102-14	EU-CTR: 2016-003102-14. A Phase II One-Arm Open-Label Neoadjuvant Study of Pembrolizumab in Combination with Nab-Paclitaxel Followed by Pembrolizumab in Combination with Epirubicin and Cyclophosphamide in Patients with Triple Negative Breast Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003102-14 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[899]	2016-004734-22	EU-CTR: 2016-004734-22. A Phase III Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Neoadjuvant Anthracycline/Nab-Paclitaxel-Based Chemotherapy Compared with Placebo and Chemotherapy in Patients with Primary Invasive Triple-Negative Breast Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2016-004734-22 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	
[900]	2017-001111-36	EU-CTR: 2017-001111-36. An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[901]	2017-001688-20	EU-CTR: 2017-001688-20. Intraperitoneal Aerosolisation of Albumin-Stabilized Paclitaxel Nanoparticles for Peritoneal Carcinomatosis – Phase I/II Study Protocol [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001688-20 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[902]	2017-001810-27	EU-CTR: 2017-001810-27. A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epcadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001810-27 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[903]	2018-002551-15	EU-CTR: 2018-002551-15. A Phase 2, Open-Label, Randomized Study to Assess the Antitumor Activity and Safety of Zolbetuximab (IMAB362) in Combination with Nab-Paclitaxel and Gemcitabine (Nab-P + GEM) as First Line Treatment in Subjects with Claudin 18.2 (CLDN18.2) Positive, Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002551-15 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[904]	2018-003069-33	EU-CTR: 2018-003069-33. A phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER2Low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003069-33 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[905]	2018-004721-88	EU-CTR: 2018-004721-88. A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004721-88 [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
PharmNet.Bund			
[906]	2007-004097-32	PharmNet.Bund: 2007-004097-32. An Open-Label, Multicenter, Phase III Trial of ABI-007 vs Dacarbazine in Previously	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Untreated Patients with Metastatic Malignant Melanoma [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	
[907]	2008-003995-23	PharmNet.Bund: 2008-003995-23. An investigational randomized phase II-(III) study on epirubicin plus cyclophosphamide (or CMF) vs nab-paclitaxel plus capecitabine as adjuvant chemotherapy for elderly non frail patients with an increased risk for relapse of a primary carcinoma of the breast [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[908]	2009-011305-17	PharmNet.Bund: 2009-011305-17. A Randomized Phase III Study of Weekly ABI-007 plus Gemcitabine versus Gemcitabine Alone in Patients with Metastatic Adenocarcinoma of the Pancreas [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[909]	2011-000075-13	PharmNet.Bund: 2011-000075-13. A multicenter non-randomized phase II study to evaluate nab-paclitaxel in metastatic breast cancer patients failing a solvent based taxane as (neo-)adjuvant treatment [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A5
[910]	2011-001462-17	PharmNet.Bund: 2011-001462-17. Adjuvant Dynamic marker-Adjusted Personalized Therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[911]	2011-003832-30	PharmNet.Bund: 2011-003832-30. The BEACON Study (BrEAsT Cancer Outcomes with NKTR-102): A Phase 3 Open-Label, Randomized, Multicenter Study of NKTR-102 versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Patients with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[912]	2011-004714-41	PharmNet.Bund: 2011-004714-41. A randomized phase III trial comparing nanoparticle-based paclitaxel with solvent-based paclitaxel as part of neoadjuvant chemotherapy for patients with early breast cancer(GeparSepto) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[913]	2011-005214-11	PharmNet.Bund: 2011-005214-11. Neo- / adjuvant phase III trial to compare intense dose-dense chemotherapy to tailored dose-dense chemotherapy in patients with high-risk early breast cancer (GAIN-2 trial) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[914]	2012-000134-19	PharmNet.Bund: 2012-000134-19. A randomised, phase 2 trial of AEZS-108 in chemotherapy refractory triple negative (ER/PR/HER2-negative) LHRH-R positive metastatic breast cancer [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	
[915]	2012-003481-41	PharmNet.Bund: 2012-003481-41. Neoadjuvant chemotherapy with nab-paclitaxel in women with HER2-negative high-risk breast cancer ETNA (Evaluating Treatment with Neoadjuvant Abraxane) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[916]	2013-000113-20	PharmNet.Bund: 2013-000113-20. A PHASE 2/3, MULTI-CENTER, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF WEEKLY nab®-PACLITAXEL IN COMBINATION WITH GEMCITABINE OR CARBOPLATIN, COMPARED TO GEMCITABINE/CARBOPLATIN, AS FIRST LINE TREATMENT IN SUBJECTS WITH ER, PgR, AND HER2 NEGATIVE (TRIPLE NEGATIVE) METASTATIC BREAST CANCER [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A3
[917]	2013-000287-29	PharmNet.Bund: 2013-000287-29. EARLY PREDICTION OF EFFICACY OF ENDOCRINE THERAPY IN BREAST CANCER:PILOT STUDY AND VALIDATION WITH 18F FLUOROESTRADIOL (FES) PET/CT [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[918]	2013-004796-12	PharmNet.Bund: 2013-004796-12. Prospective Randomized Multicenter Phase II Trial to Investigate Intensified Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[919]	2013-005559-34	PharmNet.Bund: 2013-005559-34. Neoadjuvant plus adjuvant or only adjuvant nab-Paclitaxel plus Gemcitabine for resectable pancreatic cancer - The AIO-NEONAX trial (AIO-PAK-0313) A prospective, randomized, controlled, phase II study of the AIO Pancreatic Cancer Group [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[920]	2014-000323-25	PharmNet.Bund: 2014-000323-25. A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[921]	2014-001105-41	PharmNet.Bund: 2014-001105-41. A Phase 2, open-label, multicenter study to assess safety and efficacy of second/third-line treatment with nab-paclitaxel (ABI-007) in combination with epigenetic modifying therapy of CC-486, or immunotherapy of durvalumab (MEDI4736), or as monotherapy in subjects with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): ABOUND.2L+ [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[922]	2014-002249-22	PharmNet.Bund: 2014-002249-22. DETECT V/CHEVENDO: A	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		multicenter, randomized phase III study to compare chemotherapy versus endocrine therapy in combination with dual HER2-targeted therapy of Herceptin® (trastuzumab) and Perjeta® (pertuzumab) plus Kisqali® (ribociclib) in patients with HER2 positive and hormone-receptor positive metastatic breast cancer [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	
[923]	2014-003206-32	PharmNet.Bund: 2014-003206-32. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL FOR CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[924]	2014-003208-59	PharmNet.Bund: 2014-003208-59. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL OR ATEZOLIZUMAB IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[925]	2014-003804-66	PharmNet.Bund: 2014-003804-66. A PHASE III, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER, SAFETY AND EFFICACY STUDY TO EVALUATE NAB-PACLITAXEL (ABRAXANE®) AS MAINTENANCE TREATMENT AFTER INDUCTION WITH NAB-PACLITAXEL PLUS CARBOPLATIN IN SUBJECTS WITH SQUAMOUS CELL NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[926]	2014-004086-24	PharmNet.Bund: 2014-004086-24. Induction Treatment with nab-Paclitaxel/Gemcitabine for First-line Treatment of Metastatic Pancreatic Cancer Followed by Either Alternating Application of Gemcitabine Monotherapy and nab-Paclitaxel/Gemcitabine or Continuing Application of nab-Paclitaxel/Gemcitabine: A Randomized Phase II Study [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[927]	2014-004480-20	PharmNet.Bund: 2014-004480-20. A Phase 2, Randomized, Double-blind Study of Gemcitabine and Nab-paclitaxel combined with Momelotinib in Subjects with Previously Untreated Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Preceded by a Dose-finding, Lead-in Phase [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	
[928]	2014-004572-34	PharmNet.Bund: 2014-004572-34. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Study of MM-141 plus Nab-paclitaxel and Gemcitabine versus Nab-paclitaxel and Gemcitabine in Front-line Metastatic Pancreatic Cancer [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[929]	2014-004981-52	PharmNet.Bund: 2014-004981-52. Nab-Paclitaxel (Abraxane®) and Gemcitabine as first line therapy in patients with cholangiocarcinoma ineligible for cisplatin-based chemotherapy - a pilot studyThe NACHO trial (GEMNABCCC-001) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[930]	2014-005017-23	PharmNet.Bund: 2014-005017-23. Neo-Adjuvant study with the PDL1-directed antibody in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab-paclitaxel and carboplatin [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[931]	2014-005241-45	PharmNet.Bund: 2014-005241-45. A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after First-Line Therapy with Platinum and Fluoropyrimidine [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[932]	2014-005490-37	PharmNet.Bund: 2014-005490-37. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL COMPARED WITH PLACEBO WITH NAB-PACLITAXEL FOR PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A3
[933]	2015-000905-38	PharmNet.Bund: 2015-000905-38. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study of the Bruton's Tyrosine Kinase inhibitor ibrutinib in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine versus placebo in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine, in the first line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. 2015-000905-38 [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[934]	2015-001755-72	PharmNet.Bund: 2015-001755-72. Investigating Denosumab as an add-on to neoadjuvant chemotherapy in RANK/L-positive or RANK/L-negative primary breast cancer and two different nab-Paclitaxel schedules in a 2x2 factorial design (GeparX) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[935]	2015-002714-72	PharmNet.Bund: 2015-002714-72. A randomized phase II study	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		to investigate the addition of PD-L1 antibody MEDI4736 to a taxane-anthracycline containing chemotherapy in triple negative breast cancer.(GeparNuevo) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	
[936]	2015-004068-13	PharmNet.Bund: 2015-004068-13. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) in Combination With nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Compared With Placebo Plus nab-Paclitaxel and Gemcitabine in Subjects with Hyaluronan-High Stage IV Previously Untreated Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[937]	2016-000229-38	PharmNet.Bund: 2016-000229-38. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[938]	2016-001099-31	PharmNet.Bund: 2016-001099-31. A Phase 1b (Open-Label) / Phase 2 (Randomized, Double-Blinded) Study Evaluating Nab-Paclitaxel and Gemcitabine With or Without Olaratumab in the Treatment of First-Line Metastatic Pancreatic Cancer [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[939]	2016-001432-35	PharmNet.Bund: 2016-001432-35. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer - (KEYNOTE-355) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A3
[940]	2016-002071-96	PharmNet.Bund: 2016-002071-96. A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of nab®-Paclitaxel (Abraxane®) and Carboplatin Chemotherapy plus Necitumumab (LY3012211) in theFirst-Line Treatment of Patients with Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[941]	2016-003102-14	PharmNet.Bund: 2016-003102-14. A PHASE II ONE-ARM OPEN-LABEL NEOADJUVANT STUDY OF PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL FOLLOWED BY PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH EPIRUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN PATIENTS WITH TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[942]	2016-003963-20	PharmNet.Bund: 2016-003963-20. Durvalumab (MEDI4736) in frail and elder patients with metastatic NSCLC [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	
[943]	2016-004126-42	PharmNet.Bund: 2016-004126-42. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER,RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATINGTHE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLEIMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENTCOMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATICPANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA(MORPHEUS-PANCREATIC CANCER) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[944]	2016-004359-57	PharmNet.Bund: 2016-004359-57. A Phase III Study of BBI-608 plus nab-Paclitaxel with Gemcitabine in Adult Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[945]	2016-004734-22	PharmNet.Bund: 2016-004734-22. A PHASE III RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH NEOADJUVANT ANTHRACYCLINE/NAB-PACLITAXEL-BASED CHEMOTHERAPY COMPARED WITH PLACEBO AND CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH PRIMARY INVASIVE TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[946]	2016-005147-17	PharmNet.Bund: 2016-005147-17. Second-line therapy with Nal-IRI after failure of gemcitabine/nab-paclitaxel in advanced pancreatic cancer - predictive role of 1 st -line therapy [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[947]	2017-000920-81	PharmNet.Bund: 2017-000920-81. A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[948]	2017-001111-36	PharmNet.Bund: 2017-001111-36. An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[949]	2017-001725-40	PharmNet.Bund: 2017-001725-40. A Phase 1b/2 Study of BMS-813160 in Combination with Chemotherapy or Nivolumab in Patients with Advanced Solid Tumors [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[950]	2017-002857-12	PharmNet.Bund: 2017-002857-12. A PHASE III, DOUBLE-BLINDED, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF NEOADJUVANT TREATMENT WITH ATEZOLIZUMAB OR PLACEBO IN COMBINATION WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH RESECTABLE STAGE II, IIIA, OR SELECT IIIB NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[951]	2017-003496-54	PharmNet.Bund: 2017-003496-54. A multicenter randomized phase II study to determine the optimal first-line chemotherapy regimen in patients with metastatic pancreatic cancer (FOOTPATH) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[952]	2018-000339-28	PharmNet.Bund: 2018-000339-28. A Phase 2 Study of Cabiralizumab (BMS-986227, FPA008) Administered in Combination with Nivolumab (BMS-936558) with and without chemotherapy in Patients with Advanced Pancreatic Cancer [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1
[953]	2018-001547-32	PharmNet.Bund: 2018-001547-32. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first line therapy for locally advanced or metastatic non-squamous and squamous non-small cell lung cancer subjects (CANOPY-1). 2018-001547-32 [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 16.07.2019]. 0000.	A1

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 4-82 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 4-82 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMpassion130

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Fragestellung</p> <p>Die Studie IMpassion130 (WO29522) verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit nab-Paclitaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, triple-negativem Brustkrebs, die zuvor keine systemische Therapie (Chemotherapie und/oder zielgerichtete Therapie) zur Behandlung der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten haben.</p> <p>Zielkriterien</p> <p>Ko-primäre Zielkriterien zur Wirksamkeit (definiert für die Gesamtpopulation und die PD-L1 IC+ Population)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS = Progression-Free Survival); Bewertung durch den Prüfarzt (INV-PFS = Investigator-assessed PFS gemäß der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1 [RECIST v1.1]) • Gesamtüberleben (OS = Overall Survival) <p>Sekundäre Zielkriterien zur Wirksamkeit (definiert für die Gesamtpopulation und die PD-L1 IC+ Population)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrates (ORR = Objective Response Rate; Bewertung durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1) • Dauer des objektiven Ansprechens (DOR = Duration of Objective Response; gemäß Bewertung durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 bei Patienten mit objektivem Ansprechen) • Patientenberichtete Endpunkte (PRO = Patient-reported Outcomes) bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustands (GHS = Global Health Status)/der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL = Health-Related Quality of Life), gemessen als Zeit bis zur Verschlechterung (TTD = Time-to-Deterioration) für die Punkte 29 und 30 des Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheitsziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit • Häufigkeit des Neuauftretens von Anti-Arzneimittel-Antikörpern (ADA = Anti-Drug Antibodies), auch bezeichnet als anti-therapeutische Antikörper (ATA = Anti-Therapeutic Antibodies), gegen Atezolizumab und Untersuchung des möglichen Zusammenhangs zwischen der Immunantwort und der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sowie Sicherheit und Wirksamkeit <p>Pharmakokinetische Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterisierung der Pharmakokinetik von Atezolizumab bei gleichzeitiger Verabreichung von nab-Paclitaxel • Charakterisierung der Pharmakokinetik von nab-Paclitaxel bei gleichzeitiger Verabreichung von Atezolizumab <p>Explorative Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel assoziierten PRO zu Funktion und krankheits-/behandlungsbedingten Symptomen gegenüber Placebo + nab-Paclitaxel gemäß EORTC QLQ-C30 und dem Brustkrebs-Modul QLQ-BR23 • Bewertung des gesundheitlichen Nutzens mittels European Quality of Life 5 Dimension 5 Level (EQ-5D-5L) zur gesundheitsökonomischen Modellierung von Atezolizumab + nab-Paclitaxel gegenüber Placebo + nab-Paclitaxel • Beurteilung explorativer prädiktiver, prognostischer und pharmakodynamischer Biomarker in archiviertem und/oder frischem Tumorgewebe und Blut und deren Assoziation mit dem Krankheitsstatus und/oder dem objektiven Ansprechen auf die Studienbehandlung <p>Formale Nullhypothese: Bezüglich des PFS besteht kein Unterschied zwischen den Studienarmen.</p> <p>Die statistische Prüfung der Nullhypothese – zwischen den Studienarmen besteht kein Unterschied bezüglich des PFS – erfolgte mittels stratifiziertem Log-Rank-Test in der Gesamtpopulation und der Teilpopulation der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufwiesen (PD-L1 IC+ Population), mit dem entsprechend zugeordneten Typ-I-Fehler.</p> <p>Statistische Hypothese bezüglich des ko-primären Endpunkts OS</p> <p>Beim OS bestehen in der Gesamtpopulation keine Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p> <p>Zum Zeitpunkt der PFS-Analyse wurde eine 1. Analyse des OS in der Gesamtpopulation (OS [ITT]) durchgeführt. Diese erfolgte ungeachtet der Ergebnisse der PFS- und ORR-Analysen. Die Grenzen der Analyse zugunsten einer statistischen Signifikanz wurden unter Anwendung des Lan-DeMets-Ansatzes der O'Brien-Fleming-Nutzenfunktion in Übereinstimmung mit dem Typ-I-Fehler, der dem Vergleich des OS (ITT) zugeordnet wurde, bestimmt. Die Zuordnung des Typ-I-Fehlers zum Vergleich des OS (ITT) erfolgte als abhängige Variable der Ergebnisse der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		PFS- und ORR-Analysen. Einzelheiten über weitere Zuordnungen des Typ-I-Fehlers zur OS (ITT)-Analyse werden in Tabelle 3 (CSR) dargelegt (siehe Punkt 6 der CONSORT-Tabelle)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie IMpassion130 ist eine globale, multizentrische, doppelblinde, zweiarmige, randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie der Phase-III zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit nab-Paclitaxel bei Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, triple-negativen Brustkrebs, die zuvor keine systemische Therapie (Chemotherapie und/oder zielgerichtete Therapie) zur Behandlung der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten haben.</p> <div data-bbox="576 779 1374 1346" style="text-align: center;"> <pre> graph TD A["Nach Ein-/Ausschlusskriterien geeignete und mit Studienteilnahme einverständige Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC (n = 902)"] --> B["Randomisierung (1:1)"] B --> C["Behandlung in 28-tägigen Zyklen: 840 mg Atezolizumab i.v. an Tag 1 und 15; 100 mg/m² KOF nab-Paclitaxel i.v. an Tag 1, 8, 15"] B --> D["Behandlung in 28-tägigen Zyklen: Placebo analog Atezolizumab an Tag 1 und 15; 100 mg/m² KOF nab-Paclitaxel i.v. an Tag 1, 8, 15"] C --> E["Krankheitsprogress (RECIST v1.1) oder inakzeptable Toxizität"] D --> E E --> F["Survival Follow-up"] </pre> </div> <p>Design der Studie IMpassion130 i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs</p> <p>Die Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 in die Studienarme randomisiert. Sie erhielten an den Tagen 1 und 15 eines jeden 28-Tage-Zyklus entweder Atezolizumab (840 mg) oder Placebo durch intravenöse (i.v.) Infusionen sowie nab-Paclitaxel (100 mg/m² KOF), ebenfalls als i.v. Infusion, an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Bei Auftreten einer Progression gemäß RECIST v1.1, bewertet durch den Prüfarzt, oder inakzeptabler Toxizitäten wurde die Studienbehandlung beendet. Blieb eine Krankheitsprogression aus, konnten Atezolizumab, nab-Paclitaxel oder Placebo unabhängig voneinander aufgrund von Toxizität abgebrochen werden. Tumorproben wurden von einem zentralen Labor prospektiv auf eine PD-L1-Expression getestet (verwendeter Test: IHC VENTANA PD-L1 [SP142]). Geeignete Patienten wurden nach dem Vorhandensein von Lebermetastasen bei Studienbeginn (ja vs. nein), einer vorherigen Taxantherapie (ja vs. nein) und dem PD-L1-Status (IC0 vs. IC1/2/3) stratifiziert. IC1/2/3 wird als PD-L1 IC+ bezeichnet und definiert Tumore, deren Tumorfläche zu $\geq 1\%$ mit PD-L1-färbenden Immunzellen jeglicher Intensität infiltriert ist.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen des Studienprotokolls</p> <p>Die erste Version des Protokolls wurde am 14.01.2015 veröffentlicht und insgesamt 7 Mal geändert (Änderungen auf lokaler und globaler Ebene). Die wesentlichen Änderungen werden nachfolgend dargestellt.</p> <p>Protokolländerung 1 (Version 2; Vereinigtes Königreich und Deutschland)</p> <p><u>Version 2 (nur Vereinigtes Königreich) – 05.05.2015</u></p> <p>Folgende wesentliche Protokolländerungen erfolgten als Reaktion auf eine Anfrage von Seiten der Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Angaben zur erforderlichen Empfängnisverhütung von Frauen im gebärfähigen Alter wurden aktualisiert. • Die Frequenz der erforderlichen Schilddrüsenfunktionstests wurde erhöht, um eine regelmäßige Kontrolle während der Behandlung zu gewährleisten. • Das Verbot von Lebendimpfungen im Vorfeld sowie nach der Behandlung mit Atezolizumab/Placebo wurde auf einen Zeitraum von 90 Tagen nach Absetzen von Atezolizumab/Placebo ausgeweitet. <p><u>Version 2 (nur Deutschland) – 22.05.2015</u></p> <p>Folgende Änderungen – zusätzlich zu den oben genannten Protokolländerungen infolge der Anfrage durch die MHRA – erfolgten als Reaktion auf eine Anfrage des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Einschlusskriterien wurden modifiziert, um eine vorhergehende endokrine Therapie als zulässige vorhergehende systemische Therapie zur Behandlung metastasierter Erkrankungen auszuschließen. • Die Anforderungen an die Empfängnisverhütung von Frauen im gebärfähigen Alter wurden präzisiert. • Die Ausschlusskriterien wurden um eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber nab-Paclitaxel oder einem anderen Trägerstoff ergänzt. <p>Protokolländerung 2 (Version 3; Global) – 03.08.2015</p> <p>Diese globale Protokolländerung umfasste die oben beschriebenen kumulativen Änderungen von Version 2 (nur Vereinigtes Königreich) und Version 2 (nur Deutschland). Weitere wichtige Änderungen waren wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modifikation der Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Zielpopulation wurde um männliche Patienten mit triple-negativem Brustkrebs erweitert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Die Angaben zur erforderlichen Empfängnisverhütung wurden aktualisiert. ○ Der Ausschluss von Patienten mit Metastasen im zentralen Nervensystem wurde erläutert. ○ Die Patienten, deren PD-L1-Status aus anderen Studien bekannt war, wurden ausgeschlossen, um das Risiko der Abbildung einer nicht repräsentativen Population zu minimieren. • Die Richtlinien für den Umgang mit nab-Paclitaxel-assoziierten Toxizitäten wurden in Übereinstimmung mit der Produktbeschreibung aktualisiert und erläutert. • Einzelne Aspekte der Standardanforderungen zur Meldung sicherheitsrelevanter Ereignisse wurden aktualisiert und erläutert, darunter jene mit Bezug zu Schwangerschaften der weiblichen Partner männlicher Patienten. • Der Abschnitt zu Foundation Medicine wurde um eine Ausschlussklausel bezüglich des Verwendungszwecks der Ergebnisse der DNA-Sequenzierung ergänzt. <p>Protokolländerung 3 (Version 4; Global und Frankreich)</p> <p><u>Version 4 (Global) – 20.11.2015</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl der Patienten in der Studie wurde von 350 auf bis zu 900 angehoben, da OS vom sekundären zum ko-primären Endpunkt wurde. Die statistischen Methoden wurden entsprechend modifiziert. • Die jüngste Aktualisierung der Prüferinformation (IB = Investigator's Brochure) zu Atezolizumab berücksichtigte aktualisierte Ansätze für den Umgang mit Atezolizumab-spezifischen unerwünschten Ereignissen (UE). Um die einheitliche Anwendung der aktuellsten Richtlinien auf alle Atezolizumab-Protokolle sicherzustellen, wurden Behandlungsrichtlinien für Atezolizumab-spezifische UE aus dem Protokoll entfernt. Stattdessen wurde auf die derzeitige IB Bezug genommen. • Eine systemische Immunaktivierung (SIA) wurde als potenzielles Risiko unter Atezolizumab bei Verabreichung in Kombination mit anderen Immunmodulatoren identifiziert. Eine Beschreibung der SIA wurde dem Protokoll beigelegt. • Das Einschlusskriterium bezüglich repräsentativer Tumorproben wurde modifiziert. Falls kein Paraffinblock verfügbar war, mussten mindestens 20 ungefärbte Objektträger (zuvor 15 Träger) eingereicht werden. Weiterhin wurden Angaben zur Patienteneignung aufgrund der Quantität und Histologie von archiviertem und frischem Tumorgewebe aufgenommen. • Das Einschlusskriterium der Studie bezüglich behandelter, asymptomatischer Zentralnervensystem (ZNS)-Metastasen wurde dahingehend präzisiert, dass Kleinhirnmetastasen zulässig sind (eine Vorgeschichte anderer infratentorieller Metastasen blieb weiterhin unzulässig).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Das Ausschlusskriterium bezüglich der Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung wurde auf Basis einer Ausweitung der Sicherheitsdatenbank dahingehend erweitert, dass Patienten mit Ekzemen, Psoriasis, Lichen simplex chronicus oder Vitiligo mit dermatologischen Manifestationen nur unter bestimmten Voraussetzungen zugelassen wurden. • Die Angaben zur erforderlichen Empfängnisverhütung in den Einschluss- und Ausschlusskriterien und die Meldepflicht von Schwangerschaften wurden zur Sicherstellung der Konsistenz mit den aktuellen Sicherheitshinweisen für nab-Paclitaxel aktualisiert. • Die Obergrenze für den Anteil von Patienten mit Lebermetastasen wurde in Anbetracht der Ergebnisse jüngst abgeschlossener, randomisierter Atezolizumab-Studien gestrichen. <p><u>Version 4 (nur Frankreich) – 07.06.2016</u></p> <p>Diese Protokolländerung umfasste die oben beschriebenen kumulativen Änderungen von Version 4 (global) sowie Präzisierungen bezüglich der aktualisierten Ansätze für den Umgang mit Atezolizumab-spezifischen UE, die im Zuge der jüngsten Aktualisierung der Atezolizumab-IB aufgenommen wurden.</p> <p>Um eine Übereinstimmung mit den Richtlinien für den Umgang mit immunvermittelten UE sicherzustellen, welche ein(e) Absetzen/Unterbrechung der Behandlung erfordern, wie sie in der Atezolizumab-IB (Tabellen 32 bis 40) dargelegt werden, wurden diese Hinweise, entsprechend einer Anfrage der Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), dem Studienprotokoll (Appendix 11) angefügt.</p> <p>Zusätzlich wurde das Studienprotokoll um Richtlinien für den Umgang mit Pneumonitis als überlagernde, mit Atezolizumab und nab-Paclitaxel-assoziierte Toxizität, erweitert.</p> <p>Protokolländerung 4 (Version 5; Global und Frankreich)</p> <p><u>Version 5 (Global) – 07.09.2016</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Option, Patienten über eine anfängliche radiologische Progression hinaus zu behandeln, wurde inklusive der verbundenen Rationale und Abläufe, gestrichen. Wachsende Erfahrungen mit Checkpointinhibitoren deuteten darauf hin, dass das Ereignis einer Pseudoprogession (anfängliches Tumorwachstum gefolgt von einem Tumorrückgang) seltener auftritt als zunächst angenommen. • Die Bewertungskriterien der Tumorreaktion gemäß immunmodifizierter RECIST wurden gestrichen, um der Veränderung Rechnung zu tragen, dass Patienten nach einer Krankheitsprogression direkt in die Nachbeobachtung des Überlebens (<i>Survival Follow-up</i>) übergangen. Folglich wurde Appendix 4 („Immunmodifizierte Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“) entfernt. • Die explorativen Ziele wurden modifiziert, um der Veränderung Rechnung zu tragen, dass Patienten nach einer Krankheitsprogression direkt in die Nachbeobachtung des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Überlebens (<i>Survival Follow-up</i>) übergangen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Daten zur klinischen Sicherheit und klinischen Aktivität der Mono- und Kombinationstherapien mit Atezolizumab wurden aktualisiert und berücksichtigen nun die jüngsten klinischen Befunde. • Die Information über die Zulassung von Atezolizumab zur Behandlung von lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinomen in den Vereinigten Staaten wurde ergänzt. • Die Dauer der Abstinenz oder die Anwendung von Mitteln zur Empfängnisverhütung mit einer Ausfallrate von < 1 % pro Jahr wurde für Frauen im gebärfähigen Alter für die Dauer der Behandlung von mindestens 90 Tagen auf mindestens 5 Monate nach der letzten Atezolizumab-Dosis ausgedehnt; dieses Vorgehen beruhte auf nicht-klinischen Daten und einer Neubewertung der bekannten Halbwertszeit von Atezolizumab. • Als krebsspezifisches Ausschlusskriterium wurde die vollständige Bestrahlung des Gehirns in einem Zeitraum von 14 Tagen vor der Randomisierung aufgenommen. • Der Ausschluss von Patienten mit negativem PD-L1-Status, der im Zuge der Voruntersuchung für die Aufnahme in eine andere Studie vermerkt worden war, wurde aus den Kriterien für eine Studienteilnahme gestrichen. • Der Zeitraum nach der letzten Atezolizumab-/Placebo-Dosis, für welchen sich Patienten zu einem Verzicht auf eine Lebendimpfung verpflichten mussten, wurde von 90 Tage auf 5 Monate ausgedehnt, basierend auf einer Neubewertung der bekannten Halbwertszeit von Atezolizumab. • Traditionelle, pflanzliche Arzneimittel wurden aus den verbotenen Therapien gestrichen. Die Formulierung wurde dahingehend erweitert, dass eine begleitende Anwendung pflanzlicher Therapien aufgrund der fehlenden Informationen über ihre pharmakokinetischen Eigenschaften, ihre Sicherheitsprofile und potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen nicht empfohlen wurde. Die Anwendung pflanzlicher Therapien war nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt, sofern keine Wechselwirkungen mit der Studienmedikation bekannt waren. • Die Methoden zur Bewertung des PFS wurden revidiert. Dem unabhängigen Daten-Monitoringkomitee (iDMC = independent Data Monitoring Committee) wurde die Kompetenz zur Empfehlung übertragen, ob, auf Basis dieser Auswertung, die Studienergebnisse veröffentlicht und die Studie dem Sponsor gegenüber entblindet werden sollte. • Serologische Untersuchungen zur Erkennung des Epstein-Barr-Virus (EBV) wurden aus der Probenahme im Rahmen der Voruntersuchung gestrichen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Version 5 (nur Frankreich) – 07.09.2016</u></p> <p>Diese Protokolländerung umfasste die oben beschriebenen kumulativen Änderungen von Version 5 (Global). Zudem wurden dem Protokoll Richtlinien für den Umgang mit Atezolizumab-spezifischen UE angefügt (Appendix 10).</p> <p>Protokolländerung 5 (Version 6; nur Frankreich) – 27.11.2017</p> <p>Das Protokoll wurde im Zuge einer Aktualisierung der Sicherheitshinweise für Atezolizumab geändert. Die Änderungen werden nachfolgend zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die mit Atezolizumab verbundenen Risiken wurden revidiert und umfassen nun auch Hypophysitis und Myokarditis. • Die Richtlinien für die Betreuung von Patienten, bei denen mit Atezolizumab-assoziierte UE auftreten, wurden überarbeitet und umfassen nun auch Richtlinien im Hinblick auf Hypophysitis und Myokarditis und stimmen nun mit Version 10 der Atezolizumab-IB überein. <p>Protokolländerung 6 (Version 7; Global) – 02.03.2018</p> <p>Das Protokoll wurde überarbeitet, um der redaktionellen Anweisung der Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS; Spanien) nachzukommen, nach der die Richtlinien für den Umgang mit Atezolizumab-spezifischen UE als Anhang beigefügt werden sollten, statt auf Querverweise auf die Atezolizumab-IB zurückzugreifen. Diese Version ersetzte die globale Version 5 und auch Version 6 (Frankreich), die zuvor durch die gleichen Änderungen aktualisiert wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhang 10 (mit Atezolizumab assoziierte Risiken und Richtlinien für den Umgang mit Atezolizumab-assoziierten UE) wurde dem Protokoll beigefügt, um die Notwendigkeit aufzuheben, für Betreuungsrichtlinien in der Atezolizumab-IB nachschlagen zu müssen. • Abschnitt 5.1.1 wurde zur Übereinstimmung mit den aktuellen Formulierungen der Atezolizumab-Risiken überarbeitet und verweist auf den neu hinzugefügten Anhang 10. <p>Darüber hinaus wurde der Zeitraum, in dem Atezolizumab oder Placebo vor einem Absetzen der Behandlung sistiert werden konnte, von 42 Tagen auf 12 Wochen ausgedehnt, um mit den Standardrichtlinien bezüglich Atezolizumab übereinzustimmen.</p> <p>Protokolländerung 7 (Version 8; Global) – 28.09.2018</p> <p>Nach Entblindung der Studie wurde ein Wechsel aus dem Placebo + nab-Paclitaxel-Arm in den Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm erlaubt für Patienten, die noch keine Krankheitsprogression hatten, keine andere systemische Therapie begonnen hatten und die weiterhin gemäß der sicherheitsbezogenen Kriterien für die Studie geeignet waren.</p> <p>Die Risikomanagementempfehlungen bei Atezolizumab-assoziierten UE wurden überarbeitet und enthalten nun Nephritis.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein/ Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Patienten, die alle folgenden Kriterien erfüllten, waren für eine Studienteilnahme geeignet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einwilligungserklärung • Frauen oder Männer ≥ 18 Jahre • Metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes, histologisch dokumentiertes triple-negatives Mammakarzinom (Nichtvorhandensein einer HER2-, ER- oder PgR-Expression) <ul style="list-style-type: none"> ○ HER2-Negativität lag bei Zutreffen eines der folgenden Kriterien vor, [94] entsprechend einer lokal durchgeführten Laboruntersuchung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ In-situ-Hybridisierung (ISH), unverstärkt (Verhältnis von HER2 zu CEP17 $< 2,0$ oder Durchschnittszahl von HER2-Genkopien in Einzelproben < 4 Signale/Zelle), oder ▪ IHC 0 oder IHC 1+. Falls mehr als ein Testergebnis vorlag und nicht alle Ergebnisse der Definition des Einschlusskriteriums entsprachen, konnte der Patient in Absprache mit dem Medical Monitor dennoch als geeignet erachtet werden. ○ ER- und PgR-Negativität wurden definiert als Ergebnisse der IHC-Analyse, laut denen $< 1\%$ der Zellen hormonelle Rezeptoren exprimieren. • Keine vorhergehende Chemotherapie oder gezielte systemische Therapie für inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden TNBC <ul style="list-style-type: none"> ○ Strahlentherapie für metastasierte Erkrankungen war zulässig. Es bestand kein erforderlicher Mindestzeitraum für die Auswaschung nach der Strahlentherapie. Patienten sollten sich von den ersten Folgen der Bestrahlung erholt haben. ○ Eine vorhergehende neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie (einschl. Taxane) war zulässig, sofern die Behandlung ≥ 12 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen wurde. • Geeignet für eine Taxan-Monotherapie (d. h., Abwesenheit einer raschen klinischen Progression, lebensbedrohlicher viszeraler Metastasen oder der Notwendigkeit einer zügigen Kontrolle der Symptome/Erkrankung) • Repräsentative Formalin-fixierte Paraffin-eingebettete (FFPE) Tumorproben (entweder aus Archiv- oder frischem, unbehandeltem Gewebe einer rezidierten Erkrankung) in Paraffinblöcken (vorzugsweise) oder auf mindestens 20 ungefärbten Objektträgern mit dazugehörigem Pathologiebericht, der die ER-, PgR- und HER2-Negativität belegt (für detaillierte Gewebeanforderungen zum Zeitpunkt der Voruntersuchung siehe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Protokoll Version 7, Anhang 8)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, für die zu Studienbeginn weniger als 20 ungefärbte Objektträger vorlagen (jedoch nicht weniger als 12), konnten in Absprache mit dem Medical Monitor dennoch als geeignet eingestuft werden. ○ Das Tumorgewebe sollte im Hinblick auf die Gesamtzahl lebensfähiger Tumorzellen von guter Qualität sein und musste vor der Aufnahme auf seine PD-L1-Expression untersucht worden sein. Patienten, deren Tumorgewebe nicht auf eine PD-L1-Expression untersucht werden konnte, wurden als ungeeignet erachtet. ○ Wurden mehrere Tumorproben eingereicht (z. B. eine Archivprobe und Gewebe einer rezidierten Erkrankung), konnten Patienten nach wie vor geeignet sein, sofern mindestens eine Probe auf ihre PD-L1-Expression hin auswertbar war. Zum Zweck der Stratifizierung diene der höchste in den Proben nachgewiesene PD-L1-Wert als Ausgangswert für den jeweiligen Patienten. ○ Sofern klinisch möglich, musste eine Tumorprobe einer rezidierten, metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Erkrankung (falls zutreffend) eingereicht werden. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zulässige Probenarten umfassten Vakuumbiopsien für tiefliegendes Tumorgewebe (mind. 3 Gewebekerne) oder Exzision, Inzision, Stanz- oder Zangenbiopsien für kutane, subkutane oder mukosale Läsionen. ▪ FFPE-Tumorproben in Paraffinblöcken wurden bevorzugt. ▪ Feinnadelbiopsien, Bürstenabstriche, Zellpellets nach einem Pleuraerguss, Knochenmetastasen und Lavageproben waren nicht zulässig. ▪ Tumorgewebe aus Knochenmetastasen können nicht auf eine PD-L1-Expression getestet werden und wurden daher nicht angenommen. <ul style="list-style-type: none"> ● ECOG-PS von 0 oder 1 (Protokoll Version 7, Anhang 7) ● Lebenserwartung ≥ 12 Wochen ● Messbare Erkrankung, gemäß RECIST v1.1; zuvor bestrahlte Läsionen wurden nur dann als messbare Erkrankung eingestuft, wenn die Krankheitsprogression an dieser Stelle seit der Bestrahlung eindeutig dokumentiert worden war. ● Adäquate hämatologische und Endorganfunktion, definiert durch die folgenden, 14 Tage vor der ersten Studienbehandlung (Zyklus 1, Tag 1) erzielten Laborergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> ○ ANC ≥ 1.500 Zellen/μl (ohne Unterstützung durch den Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor [G-CSF] in einem Zeitraum von 14 Tagen vor Zyklus 1, Tag 1) ○ Lymphozytenzahl $\geq 500/\mu\text{l}$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$ (ohne Transfusion in einem Zeitraum von 14 Tagen vor Zyklus 1, Tag 1) ○ Hämoglobin $\geq 9,0 \text{ g/dl}$; Patienten konnten transfundiert werden oder eine Erythropoetin-Therapie erhalten, um dieses Kriterium zu erfüllen. ○ AST, ALT und alkalische Phosphatase $\leq 2,5 \times$ obere Grenze des Normalwertes (ULN = Upper Limit of Normal), mit den folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit dokumentierten Lebermetastasen: AST und ALT $\leq 5 \times$ ULN ▪ Patienten mit dokumentierten Leber- oder Knochenmetastasen: alkalische Phosphatase $\leq 5 \times$ ULN ○ Bilirubinspiegel im Serum $\leq 1,25 \times$ ULN; Patienten mit bekanntem Morbus Meulengracht, die einen Serumbilirubinspiegel von $\leq 3 \times$ ULN aufwiesen, konnten aufgenommen werden. ○ INR und aPTT $\leq 1,5 \times$ ULN; dies bezog sich nur auf Patienten, die nicht mit Antikoagulantien behandelt wurden. Patienten, die eine Antikoagulantientherapie erhielten, sollten unter stabiler Dosis sein. ○ Ermittelte Kreatinin-Clearance $\geq 30 \text{ ml/min}$ • Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Zustimmung zur Abstinenz oder der Anwendung von Methoden zur Empfängnisverhütung mit einer Ausfallrate von $< 1 \%$ pro Jahr während der Behandlung und für mindestens 5 Monate nach der letzten Atezolizumab/Placebo-Dosis oder für 1 Monat nach der letzten nab-Paclitaxel-Dosis, je nachdem, welche später verabreicht wurde. <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine Frau wurde als gebärfähig erachtet, wenn sie ihre Menarche hatte, die Postmenopause noch nicht erreicht war (≥ 12 zusammenhängende Monate Amenorrhö ohne eine andere erkennbare Ursache als die Menopause) und sich keiner chirurgischen Sterilisation unterzogen hat (Entfernung der Ovarien und/oder des Uterus). ○ Beispiele für Empfängnisverhütungsmittel mit einer Ausfallrate von $< 1 \%$ pro Jahr umfassten die beidseitige Ligatur der Tuben, die Sterilisation des Mannes, die etablierte, ordnungsgemäße Anwendung einer hormonellen Kontrazeption oder Hormone freisetzende Intrauterinpressare (IUP) und Kupfer-IUP. ○ Die Verlässlichkeit sexueller Abstinenz sollte im Verhältnis zur Dauer der klinischen Studie und der bevorzugten und gewohnten Lebensführung des Patienten bewertet werden. Zyklische Abstinenz (z. B. durch Kalender-, Ovulations-, symptothermale oder Postovulationsmethode) und Coitus Interruptus wurden als unzulässige Methoden zur Empfängnisverhütung erachtet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Für Männer: Zustimmung zur Abstinenz (Unterlassung heterosexuellen Geschlechtsverkehrs) oder der Anwendung von Maßnahmen zur Empfängnisverhütung sowie Zustimmung zur Unterlassung von Samenspenden, wie folgt definiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sofern weibliche Partner im gebärfähigen Alter oder schwangere weibliche Partner gemeldet worden waren, sollten Männer für die Dauer der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach der letzten nab-Paclitaxel-Dosis abstinent bleiben oder ein Kondom benutzen. Ebenfalls sollten Männer in diesem Zeitraum auf eine Samenspende verzichten. ○ Die Verlässlichkeit sexueller Abstinenz sollte im Verhältnis zur Dauer der klinischen Studie und der bevorzugten und gewohnten Lebensführung des Patienten bewertet werden. Zyklische Abstinenz (d. h. durch die Kalender-, Ovulations-, symptothermale oder Postovulationsmethode) und Coitus Interruptus wurden als unzulässige Methoden zur Empfängnisverhütung erachtet. • Frauen, die die Postmenopause (≥ 12 Monate mit nicht therapiebedingter Amorrhö) erreicht hatten oder chirurgisch steril waren, mussten im Zeitraum von 14 Tagen vor der Einleitung des Studienmedikaments einen negativen Blutserum-Schwangerschaftstest vorlegen. <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Aufnahme in die Studie ausgeschlossen.</p> <p><u>Krebsspezifische Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rückenmarkskompression, die bis dato durch chirurgische Eingriffe und/oder Bestrahlung nicht endgültig behandelt worden war, oder zuvor diagnostizierte und behandelte Kompression des Rückenmarks ohne Beleg dafür, dass die Erkrankung über einen Zeitraum von > 2 Wochen vor der Randomisierung klinisch stabil gewesen war. • Bekannte ZNS-Erkrankung mit Ausnahme behandelter asymptomatischer ZNS-Metastasen, sofern die folgenden Kriterien erfüllt wurden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nur supratentorielle und zerebrale Metastasen waren zulässig (d. h. keine Metastasen im Mittelhirn, Pons, der Medulla oder des Rückenmarks) ○ Kein kontinuierlicher Bedarf an Kortikosteroiden zur Behandlung der ZNS-Erkrankung ○ Keine stereotaktische Bestrahlung in einem Zeitraum von 7 Tagen oder vollständige Bestrahlung des Gehirns in einem Zeitraum von 14 Tagen vor der Randomisierung ○ Keine Hinweise auf ein zwischenzeitliches Fortschreiten zwischen der ZNS-gesteuerten Therapie und der radiologischen Voruntersuchung zur Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Hinweis: Patienten mit neuen, asymptomatischen ZNS-Metastasen, die durch den Scan im Zuge der Voruntersuchung entdeckt wurden, sollten sich zur Behandlung der ZNS-Metastasen einer Strahlentherapie und/oder einem chirurgischen Eingriff unterziehen. Nach der Behandlung wurden die Patienten als geeignet erachtet, ohne dass vor der Aufnahme ein zusätzlicher Gehirn-Scan angefertigt werden musste, sofern alle anderen Kriterien erfüllt wurden. • Leptomeningeale Erkrankung • Unkontrollierte Pleuraergüsse, Perikardergüsse oder Aszites. Patienten mit Verweilkathetern (z. B. PleurX[®]) wurden zugelassen. • Unkontrollierte, tumorbedingte Schmerzen <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die narkotische Schmerzmittel benötigen, mussten bei Aufnahme in die Studie einem festgesetzten Behandlungsschema folgen. ○ Symptomatische Läsionen (z. B. Knochenmetastasen oder Metastasen, die eine Kompression oder Einklemmung von Nerven [nerve impingement] verursachen), die für die Anwendung einer palliativen Strahlentherapie zugänglich waren, mussten im Vorfeld der Randomisierung behandelt werden. Patienten sollten sich von den Folgen der Bestrahlung erholt haben. Es gab keinen erforderlichen Mindestzeitraum für die Erholungsphase. ○ Asymptomatische, metastasierende Läsionen, deren weiteres Wachstum wahrscheinlich funktionale Defizite oder therapierefraktäre Schmerzen hervorrufen würde (z. B. eine epidurale Metastase, die bis dato nicht mit einer Rückenmarkskompression assoziiert worden war), mussten gegebenenfalls für eine lokoregionale Therapie im Vorfeld der Randomisierung in Betracht gezogen werden. • Unkontrollierte Hyperkalzämie (> 1,5 mmol/l ionisiertes Calcium oder Calcium > 12 mg/dl oder korrigiertes Serumcalcium > ULN) oder symptomatische Hyperkalzämie, die eine fortgesetzte Bisphosphonat-Therapie erfordert. <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die Denosumab erhielten, mussten die Einnahme abbrechen und das Medikament für die Dauer der Studie durch ein Bisphosphonat ersetzen. Es gab keinen erforderlichen Mindestzeitraum für die Auswaschung von Denosumab. ○ Patienten, die eine Bisphosphonat-Therapie eigens zur Vorbeugung skelettbezogener Ereignisse erhielten und keine Vorgeschichte einer klinisch signifikanten Hyperkalzämie vorwiesen, wurden als geeignet erachtet. • Andere maligne Erkrankungen als TNBC, die in einem Zeitraum von 5 Jahren vor der Randomisierung aufgetreten waren, mit Ausnahme von Erkrankungen mit vernachlässigbarem Risiko bezüglich Metastasen oder Tod sowie Erkrankungen, deren Behandlung voraussichtlich eine Heilung zur Folge haben würde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(wie hinreichend behandeltes Carcinoma in situ in der Zervix oder Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome).</p> <p><u>Allgemeine medizinische Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft oder Laktation • Hinweise auf relevante, unkontrollierte Begleiterkrankungen, welche die Compliance mit dem Studienprotokoll oder die Auswertung der Ergebnisse beeinträchtigen, einschließlich signifikanter Erkrankungen der Leber (wie Zirrhose, ein unkontrolliertes, bedeutendes Anfallsleiden oder eine obere Einflusstauung) • Relevante kardiovaskuläre Erkrankung, wie Herzkrankheiten des Stadiums II gemäß NYHA-Klassifikation (NYHA = New York Heart Association), Myokardinfarkt in einem Zeitraum von 3 Monaten vor Randomisierung, instabile Herzrhythmusstörungen oder eine instabile Angina <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit einer bekannten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction) von < 40 % wurden ausgeschlossen. ○ Patienten mit einer bekannten koronaren Herzkrankheit, einem kongestiven Herzversagen, das nicht die oben genannten Kriterien erfüllt, oder einer LVEF von < 50 % mussten einem festgesetzten Behandlungsschema folgen, das nach Ermessen des behandelnden Arztes und gegebenenfalls in Rücksprache mit einem Kardiologen optimiert wurde. • Schwere Infektion in einem Zeitraum von 4 Wochen vor Randomisierung, einschließlich aber nicht beschränkt auf eine Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen im Zuge einer Infektion, Bakteriämie oder einer schweren Pneumonie • Gabe von oralen oder i.v. Antibiotika im Zeitraum von 2 Wochen vor Zyklus 1, Tag 1. Patienten, die eine regelmäßige Antibiotikaprophylaxe erhalten (z. B. um Exazerbationen aufgrund einer COPD zu verhindern oder infolge einer Zahnextraktion), wurden als geeignet erachtet. • Umfangreicher chirurgischer Eingriff in einem Zeitraum von 28 Tagen vor der Randomisierung oder in der Erwartung, dass ein umfangreicher chirurgischer Eingriff im Verlauf der Studie aus anderen Gründen als für die Diagnose erforderlich sein würde. Die Implantation eines zentralen Venenkatheters/mehrerer zentraler Venenkatheter (z. B. Portkatheter oder ähnliches) wurde nicht als umfangreicher chirurgischer Eingriff gewertet und war deshalb zulässig. • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber nab-Paclitaxel oder einem anderen Trägerstoff <p><u>Mit Atezolizumab verbundene Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer schweren allergischen, anaphylaktischen oder anderen Überempfindlichkeitsreaktion auf chimäre oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>humanisierte Antikörper oder Fusionsproteine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber Biopharmazeutika, die in den Ovarialzellen des Chinesischen Zwerghamsters hergestellt wurden, oder ggü. einem Bestandteil der Atezolizumab-Formulierung • Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, einschließlich aber nicht beschränkt auf Myasthenia gravis, Myositis, Autoimmunhepatitis, systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, eine mit dem Antiphospholipid-Syndrom assoziierte vaskuläre Thrombose, granulomatöse Polyangiitis, das Sjögren-Syndrom, das Guillain-Barré-Syndrom, multiple Sklerose, Vaskulitis und Glomerulonephritis <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit einer Vorgeschichte von autoimmunvermittelter Hypothyreose und festgesetzter Dosis eines Schilddrüsenersatzhormons wurden als für die Studie geeignet erachtet. ○ Patienten mit kontrolliertem Typ-I-Diabetes mellitus und festgesetztem Insulin-Dosierungsschema wurden als geeignet erachtet. ○ Patienten mit Ekzemen, Psoriasis, Lichen simplex chronicus oder Vitiligo mit ausschließlich dermatologischen Manifestationen (z. B. ohne Psoriasis-Arthritis) wurden zugelassen, sofern sie die folgenden Bedingungen erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hautausschlag, der weniger als 10 % des Körperoberflächenbereichs bedeckt ▪ Erkrankung war bei Studienbeginn gut kontrolliert und erforderte topische Steroide mit nur geringer Wirksamkeit ▪ Keine akuten Exazerbationen der Grunderkrankung in den vergangenen 12 Monaten (kein Bedarf an Psoralen plus UV-A [PUVA], Methotrexat, Retinoide, biologische Wirkstoffe, orale Calcineurininhibitoren oder hochwirksame oder orale Steroide) • Vorherige allogene Stammzelltransplantation oder Transplantation eines soliden Organs • Vorgeschichte einer idiopathischen Lungenfibrose (einschl. Pneumonitis), arzneimittelinduzierten Pneumonitis, organisierende Pneumonie (z. B. Bronchiolitis obliterans, kryptogene organisierende Pneumonie) oder Hinweise auf eine aktive Pneumonitis in der Computertomografie (CT). Eine Vorgeschichte einer Strahlenpneumonitis im Strahlungsfeld (Fibrose) wurde als zulässig erachtet • Positiver HIV-Test • Aktive Hepatitis B (definiert als positives Ergebnis eines Hepatitis B Surface Antigen [HBsAg]-Tests) oder Hepatitis C <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit einer früheren HBV-Infektion (Hepatitis-B-Virus)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder einer „resolved“ HBV-Infektion (definiert als negatives Ergebnis eines HBsAg-Tests und positives Ergebnis eines Hepatitis B Core Antigen-Antikörpertests [Anti-HBc]) wurden als geeignet angesehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit positivem Ergebnis eines Tests auf HCV-Antikörper (Hepatitis-C-Virus) wurden nur als geeignet eingestuft, wenn die HCV-RNA eine negative Polymerase-Kettenreaktion (PCR = Polymerase Chain Reaction) aufwies. <ul style="list-style-type: none"> • Aktive Tuberkulose • Erhalt einer Lebendimpfung innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung oder in der Erwartung, dass eine solche Lebendimpfung im Verlauf der Studie erforderlich sein würde. Die Patienten mussten einwilligen, in einem Zeitraum von 28 Tagen vor der Randomisierung, während der Behandlung oder innerhalb der 5 Monate nach der letzten Dosis Atezolizumab/Placebo keine Lebendimpfungen (z. B. FluMist[®]) zu erhalten. • Vorherige Behandlung mit CD137-Agonisten oder Immun-Checkpoint-Blockadetherapien, einschließlich der therapeutischen Antikörper Anti-CTLA-4, Anti-PD-1 oder Anti-PD-L1 • Behandlung mit systemischen, immunstimulierenden Wirkstoffen (einschl. aber nicht beschränkt auf Interferone und IL-2) in einem Zeitraum von 28 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Medikaments (je nachdem, welcher Zeitraum der kürzere ist) vor der Randomisierung • Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder anderen systemischen Immunsuppressiva (einschl. aber nicht beschränkt auf Prednison, Dexamethason, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid und Anti-TNF in einem Zeitraum von 2 Wochen vor Randomisierung oder in der Erwartung, dass eine Behandlung mit systemischen Immunsuppressiva im Verlauf der Studie erforderlich sein würde) <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die akut ein niedrig dosiertes, systemisches Immunsuppressivum erhalten haben (z. B. eine Einmaldosis Dexamethason gegen Übelkeit) konnten in die Studie aufgenommen werden. ○ Patienten mit der Vorgeschichte einer allergischen Reaktion auf i.v. verabreichtes Kontrastmittel, die eine Vorbehandlung mit Steroiden benötigten, wurden bei Studienbeginn sowie nachfolgend mittels Magnetresonanztomografie (MRT) auf Tumore überprüft. ○ Die Nutzung zu inhalierender Kortikosteroide zur Behandlung von COPD, von Mineralkortikosteroiden (z. B. Fludrocortison) für Patienten mit orthostatischer Hypotension und niedrig dosierten, ergänzenden Kortikosteroiden zur Behandlung einer Nebennierenrindeninsuffizienz war zulässig.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie war die Roche Registration GmbH (RRG). Der Sponsor ist verantwortlich für die Gesamtleitung der Studie (Monitoring), die Arzneimittelversorgung, die Datenverwaltung, die statistische Analyse, die pharmakokinetische und pharmakodynamische Analyse, den Prozess zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit und das Medical Writing im Studienbericht.</p> <p>Die Studie begann am 23.06.2015 mit der Randomisierung des ersten Patienten. Der letzte Patient wurde am 24.05.2017 randomisiert. Der erste Datenschnitt erfolgte am 17.04.2018, der 2. Datenschnitt am 02.01.2019.</p> <p>Patienten wurden aus 246 Zentren in 41 Ländern rekrutiert. Die Mehrheit dieser Zentren rekrutierte zwischen 1 und 12 Patienten. Die 5 Studienzentren mit den höchsten Zahlen rekrutierten zwischen 13 und 18 Patienten. Die Anzahl der Patienten, die pro Land randomisiert wurden, ist nachfolgend mit der Anzahl der Zentren (in Klammern) zusammengefasst:</p> <p>Argentinien 11 (3), Australien 42 (8), Belgien 24 (6), Bosnien und Herzegowina 1 (1), Brasilien 59 (10), Chile 16 (2), Costa Rica 15 (2), Deutschland 88 (20), Estland 2 (2), Finnland 1 (1), Frankreich 28 (11), Griechenland 7 (5), Guatemala 3 (1), Hongkong 4 (1), Italien 5 (2), Japan 65 (27), Kanada 43 (11), Kolumbien 2 (2), Lettland 5 (2), Mexiko 25 (5), Norwegen 4 (3), Österreich 4 (3), Panama 6 (1), Polen 21 (6), Republik Korea 56 (5), Rumänien 1 (1), Russische Föderation 34 (7), Schweden 2 (2), Schweiz 5 (3), Serbien 2 (1), Singapur 8 (2), Slowenien 3 (1), Spanien 20 (8), Taiwan 7 (4), Thailand 5 (3), Tschechische Republik 10 (3), Türkei 10 (5), Ukraine 18 (4), Ungarn 9 (3), Vereinigte Staaten 187 (49), Vereinigtes Königreich 44 (9)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Dosierung und Verabreichung</p> <p>An den für die Gabe von Atezolizumab oder Placebo und nab-Paclitaxel geplanten Tagen (d. h. an den Tagen 1 und 15 eines jeden 28-Tage-Zyklus, erhielten die Patienten nach der Infusion von Atezolizumab oder Placebo eine Chemotherapie mit nab-Paclitaxel. Nab-Paclitaxel wurde zudem an Tag 8 eines jeden 28-Tage-Zyklus verabreicht. Bei Auftreten einer Progression gemäß RECIST v1.1, bewertet durch den Prüfarzt, oder inakzeptabler Toxizitäten wurde die Studienbehandlung beendet. blieb eine Krankheitsprogression aus, konnten Atezolizumab, nab-Paclitaxel oder Placebo unabhängig voneinander aufgrund von Toxizität abgebrochen werden.</p> <p><u>Atezolizumab oder Placebo</u></p> <p>Atezolizumab 840 mg oder Placebo wurde als i.v. Infusion q2w verabreicht. Die Gabe erfolgte in einer Umgebung mit medizinischen Notfalleinrichtungen und Personal, das für die Überwachung und Handhabung medizinischer Notfälle ausgebildet wurde. Eine Reduktion der Dosis von Atezolizumab/Placebo war unzulässig.</p> <p>Die erste Dosis Atezolizumab/Placebo wurde über 60 (± 15) Minuten verabreicht. Eine Prämedikation für die erste Dosis war nicht zulässig. Wurde die erste Infusion ohne infusionsbedingte UE vertragen, konnte die zweite Infusion über 30 (± 10) Minuten verabreicht werden. Zeigte der Patient während einer der vorhergehenden Infusionen eine infusionsbedingte Reaktion, mussten die nachfolgenden Infusionen über 60 (± 15) Minuten verabreicht werden. Eine Prämedikation mit Antihistaminika konnte nach Ermessen des behandelnden Arztes im Zuge nachfolgender Infusionen erfolgen.</p> <p>In einem Zeitraum von 60 Minuten vor Gabe der ersten und aller weiteren Infusionen, sowie nach Infusion, falls klinisch angezeigt, wurden die Vitalwerte des Patienten (Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Körpertemperatur) aufgezeichnet. Die Patienten wurden über die Möglichkeit von verzögert auf die Infusion folgenden Symptomen informiert und angewiesen, bei Auftreten solcher Symptome den für sie zuständigen Studienarzt zu kontaktieren.</p> <p>Für die Durchführung der IMpassion130 wurde Atezolizumab als sterile Flüssigkeit in gläsernen Durchstechflaschen zum einmaligen Gebrauch mit einem Fassungsvermögen von 20 ml zur Verfügung gestellt. Die Flasche enthielt 20 ml (1.200 mg) Atezolizumab-Lösung. 14 ml Atezolizumab-Lösung enthielten die Dosis von 840 mg. Weitere Informationen zur Formulierung und Handhabung von Atezolizumab sind in der IB und der pharmazeutischen Gebrauchsanweisung festgelegt.</p> <p>Das Placebo bestand aus dem Vehikel ohne den Antikörper und wurde in gläsernen Durchstechflaschen des Typs 1 gemäß USP/Ph. Eur. mit einem Fassungsvermögen von 20 cm³ als farblose, sterile, konservierungsmittelfreie, klare Flüssiglösung zur i.v. Verabreichung zur Verfügung gestellt. Die Durchstechflasche enthielt ungefähr 20 ml der Lösung. Die Formulierung setzte sich aus 20 mM Histidinacetat, 120 mM Saccharose und 0,04 % Polysorbat 20 mit einem pH-Wert von 5,8 zusammen.</p> <p><u>Nab-Paclitaxel</u></p> <p>Nab-Paclitaxel wurde an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 28 Tage-Zyklus über 30 Minuten intravenös verabreicht (3 Wochen Gabe/1 Woche Pause). Die Startdosis betrug 100 mg/m² KOF. Die einzelnen Dosierungen konnten nicht häufiger als alle 7 Tage verabreicht werden. Dosisanpassungen waren zulässig. Die Zentren wurden angewiesen, ihren institutionellen Standards zu folgen, um die nab-Paclitaxel-Dosis für adipöse Patienten zu bestimmen und die Dosen im Fall von Gewichtsveränderungen anzupassen. Blieb eine Krankheitsprogression oder eine unzulässige Toxizität aus, sollte nab-Paclitaxel für mindestens 6 Zyklen verabreicht werden. Eine maximale Zyklenzahl war nicht vorgegeben.</p> <p>Dosisanpassung oder Unterbrechung</p> <p><u>Atezolizumab oder Placebo</u></p> <p>Reduktionen der Atezolizumab-/Placebo-Dosis waren nicht zugelassen. Bei Patienten, bei denen ein UE auftrat, welches die Zurückhaltung einer Dosis erforderte, konnte die Behandlung für bis zu 12 Wochen nach Auftreten des UE unterbrochen werden. Wird Atezolizumab/Placebo aufgrund eines UE für mehr als 12 Wochen sistiert, wurde die Einnahme von Atezolizumab/Placebo abgebrochen und der Patient, in Übereinstimmung mit dem Protokoll, Kontrolluntersuchungen unterzogen. Ausnahmen erforderten die Zustimmung des Medical Monitor.</p> <p>Falls Steroide, die zur Behandlung von UE genutzt wurden, ausgeschlichen werden mussten, kann Atezolizumab/Placebo für mehr als 12 Wochen nach Eintreten des UE zurückgehalten werden, bis die Steroide auf eine Prednisonosis (oder eine Äquivalenzdosis) von ≤ 10 mg/Tag reduziert wurden. Über die zulässige Länge einer Unterbrechung entschieden Prüfarzt und Medical Monitor gemeinsam.</p> <p>Dosisunterbrechungen aus anderen Gründen als UE, wie chirurgische Eingriffe, erforderten die Zustimmung des Medical Monitor. Der Prüfarzt und der Medical Monitor entschieden gemeinsam über die zulässige Länge einer Behandlungsunterbrechung.</p> <p>Nähere Informationen zur Handhabung Atezolizumab-/Placebo-spezifischer UE sind im Protokoll enthalten.</p> <p><u>Nab-Paclitaxel</u></p> <p>Dosisreduktionen, Unterbrechungen oder Absetzen der nab-Paclitaxel-Gabe</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>waren zulässig. Richtlinien für den Fall einer Toxizität sind im Protokoll dargelegt.</p> <p>Falls der Prüfarzt der Ansicht war, dass eine Toxizität auf nur eine Komponente der Studienbehandlung zurückzuführen war (z. B. Atezolizumab/Placebo oder nab-Paclitaxel) und die Verabreichung dieser Komponente verzögert oder angepasst werden musste, konnte die andere Komponente dennoch verabreicht werden, sofern keine Kontraindikation vorlag. Falls sich die Verabreichung von nab-Paclitaxel erwartungsgemäß um mehr als 2 Wochen verzögerte, sollte Atezolizumab/Placebo ohne die Chemotherapie verabreicht werden, sofern keine Kontraindikation vorlag.</p> <p>Wenn eine Studienbehandlung aufgrund einer auf Atezolizumab/Placebo oder nab-Paclitaxel zurückzuführenden Toxizität vorübergehend unterbrochen wurde, musste der Behandlungszyklus erneut begonnen werden, sodass die Atezolizumab-/Placebo- und nab-Paclitaxel-Infusionen weiterhin synchron verabreicht wurden. Grundsätzlich galt, dass der Beginn eines Zyklus verschoben werden konnte, um die Erholung von einer Toxizität zu gewährleisten, es jedoch innerhalb der Zyklen nicht zu Verzögerungen kommen sollte.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Ko-primäre Wirksamkeitsendpunkte: progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben (definiert für die Gesamtpopulation und die PD-L1 IC+ Population)</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>PFS wurde als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression definiert, wobei die Progression durch den Prüfarzt durch eine Tumorbewertung gemäß RECIST v1.1 bewertet wurde, oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welcher Fall zuerst eintrat.</p> <p>Das PFS von Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Analyse keine Krankheitsprogression aufwiesen und nicht verstorben waren, wurde zum Zeitpunkt der letzten verwertbaren Tumorbeurteilung zensiert. Das PFS von Patienten, die nach Baseline keine Tumorbeurteilung aufwiesen, wurde zum Datum der Randomisierung + 1 Tag zensiert.</p> <p>Für die Zulassung auf dem US-amerikanischen Markt wurde das PFS als ko-primärer Endpunkt wie oben beschrieben definiert und durch eine Zensierung versäumter Besuche ergänzt. Die Daten von Patienten mit einem PFS-Ereignis, die 2 oder mehr geplante Beurteilungen direkt vor dem PFS-Ereignis verpassten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung vor den versäumten Terminen zensiert.</p> <p>Auf diese PFS-Analyse wurde die Typ-I-Fehlerkontrolle angewendet.</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Das OS wurde als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tag des Todes durch jegliche Ursache definiert. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht als verstorben gemeldet worden waren, wurden zu dem Datum zensiert, für das ihr Überleben bekannt war. Patienten, für die nach Studienbeginn keine weiteren Informationen eingereicht worden waren, wurden zu dem Datum der Randomisierung zensiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte (definiert für die Gesamtpopulation und die PD-L1 IC+ Population)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Objektive Ansprechrates (ORR = Objective Response Rate) gemäß Bewertung durch den Prüfarzt (Response-evaluable-Population; RECIST v1.1) ▪ Dauer des objektiven Ansprechens (DOR = Duration of Objective Response) gemäß Bewertung durch den Prüfarzt (DOR-evaluable Population; RECIST v1.1) ▪ Patientenberichtete Endpunkte (PRO = Patient Reported Outcomes): Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (TTD = Time-to-Deterioration) des allgemeinen Gesundheitszustands/der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL = Health-related Quality of Life; Punkte 29 und 30 des QLQ-C30 der EORTC) e.g. patientenberichtete Outcomes. <p><u>Objektive Ansprechrates</u></p> <p>Das objektive Ansprechen wurde als partielles Ansprechen (PR = Partial Response) oder als vollständiges Ansprechen (CR = Complete Response) gemäß RECIST v1.1 bei Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn (<i>Baseline</i>) definiert. Eine Bestätigung der PR oder CR war nicht erforderlich. Patienten, die dieses Kriterium nicht erfüllten, einschließlich Patienten, bei denen nach Studienbeginn keine weitere Tumorbewertung erfolgte, wurden als Non-Responder gewertet. Die ORR wurde als Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen definiert.</p> <p><u>Dauer des objektiven Ansprechens</u></p> <p>Die DOR wurde als der Zeitraum vom ersten Eintreten eines dokumentierten, unbestätigten Ansprechens (CR oder PR) bis zum Tag der Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 oder des Todes durch jegliche Ursache definiert, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Die Daten von Patienten, die weder eine Krankheitsprogression erfuhren noch verstarben, wurden im Zuge der letzten Tumorbewertung zensiert. Falls nach dem Tag des ersten Eintretens des CR oder PR keine weitere Tumorbewertung vorgenommen worden war, wurden zum Tag des ersten Eintretens eines CR oder PR zensiert.</p> <p><i>Bewertungen von Tumoren und des objektiven Ansprechens</i></p> <p>Untersuchungen bei Studienbeginn (<i>Baseline</i>) beinhalten CT- (mit oralem/i.v. Kontrastmittel sofern nicht kontraindiziert) oder MRT-Scans der Brust, des Abdomens und des Beckens. Eine Spiral-CT der Brust konnte durchgeführt werden, war jedoch nicht vorgeschrieben. Um ZNS-Metastasen auszuschließen, wurde ein CT- (mit Kontrastmittel) oder MRT-Scan des Kopfs durchgeführt. Ein Knochen- oder PET-Scan wurde vorgenommen, um Knochenmetastasen zu identifizieren. Sofern klinisch indiziert erfolgte ein CT-Scan des Halses.</p> <p>Alle bekannten Krankheitslokalisationen wurden im Zuge der Untersuchungen zu Studienbeginn dokumentiert und bei jeder nachfolgenden Tumorbewertung erneut beurteilt. Im Verlauf der Studie wurden die gleichen radiologischen Verfahren angewendet wie bei den Untersuchungen zu Studienbeginn (z. B. das gleiche Kontrastmittelprotokoll</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>für CT und/oder MRT). Das Tumoransprechen und die Dauer des Ansprechens wurde durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 bewertet. Falls möglich, wurden die Beurteilungen jeweils stets vom gleichen Gutachter vorgenommen, um über die einzelnen Besuche hinweg eine interne Konsistenz zu wahren. Die Ergebnisse wurden noch vor der Dosierung im nächsten Zyklus durch den Prüfarzt überprüft.</p> <p>Tumorbewertungen wurden in den ersten 12 Monaten nach der Randomisierung alle 8 Wochen (± 1 Woche) und danach, ungeachtet etwaiger Behandlungsverzögerungen, alle 12 Wochen (± 1 Woche) bis zur Krankheitsprogression, zum Widerruf der Zustimmung, zum Tod oder zum Abbruch der Studie durch den Sponsor vorgenommen, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Falls der Patient die Studienbehandlung noch vor einer radiologischen Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 abbrach oder bei Nichtvorhandensein einer radiologischen Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 eine neue Krebstherapie begann, wurde dieser Zeitplan zur Beurteilung des Tumoransprechens beibehalten.</p> <p>Scans wurden einem unabhängigen Bewertungskomitee (IRC = Independent Review Comitee) zum zentralen Review vorgelegt.</p> <p><u>Patientenberichtete Endpunkte</u></p> <p>Zur Beurteilung der Auswirkungen der Behandlung auf den allgemeinen Gesundheitsstatus/die gesundheitsbedingte Lebens- und Funktionsqualität sowie die krankheits-/behandlungsbedingten Symptome der Patienten wurde der EORTC QLQ-C30 in Verbindung mit dem Brustkrebsmodul QLQ-BR23 eingesetzt. Zusätzlich wurden Nutzwerte für gesundheitsökonomische Modelle mittels EQ-5D-5L erhoben.</p> <p><i>EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23</i></p> <p>Bei den EORTC-Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-BR23 handelt es sich um validierte und verlässliche Messinstrumente zur Selbsteinschätzung. [37, 40] Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, welche aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Er umfasst 30 Fragen aus 5 Dimensionen: körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen GHS/globale HRQoL, 3 Symptomskalen (Fatigue, Schmerz und Übelkeit und Erbrechen) und 5 Items zu weiteren Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe) sowie die vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Schwierigkeiten der Behandlung. Bei ihrer Einschätzung sollten sich die Patienten auf die vergangene Woche beziehen.</p> <p>Der EORTC QLQ-BR23 umfasst 23 zusätzliche Fragen zur Skalierung von 4 Symptomen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Brustsymptome, Armsymptome und Haarausfall) sowie zur Skalierung von 4 funktionellen Aspekten (Körperbild, Zukunftsperspektive, sexuelle Aktivität und Freude an Sex), wobei sich die Patienten bei ihren Antworten ebenfalls auf die vergangene Woche beziehen sollten. Da der EORTC QLQ-BR23 weder mit Männern entwickelt noch getestet wurde, füllten männliche Patienten den EORTC QLQ-BR23 im Rahmen dieser Studie nicht aus.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>EQ-5D-5L</i></p> <p>Bei dem EQ-5D-5L handelt es sich um ein validiertes, generisches Instrument zur präferenzbasierten Messung des Gesundheitszustandes, welches 5 Dimensionen berücksichtigt: Mobilität, Selbstversorgung, übliche Tätigkeiten, Schmerzen/Unwohlsein und Angst/Depression, sowie eine visuelle Analogskala zur Messung des Gesundheitszustandes und der Ableitung von Nutzwerten. [95, 96] Publierte Algorithmen ermöglichen die Ermittlung eines singulären Gesamtscores für den Gesundheitszustand des Patienten. Die Nutzwerte des EQ-5D-5L im Rahmen dieser Studie dienen der Erstellung gesundheitsökonomischer Modelle und sind als solche nicht Teil des vorliegenden Studienberichtes.</p> <p>Die EORTC-Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-BR23 und der EQ-5D-5L wurden bei Studienbeginn (Zyklus 1, Tag 1) und danach an Tag 1 eines jeden nachfolgenden Zyklus, im Zuge des Besuchs bezüglich des Absetzens der Behandlung und bei Überleben während der Nachbeobachtung vor Ort vom Patienten an einem ePRO-Tablet ausgefüllt. Alle PRO-Fragebögen, die im Rahmen der Verabreichung während eines Klinikbesuchs ausgefüllt werden sollten, mussten von dem Patienten am Untersuchungsstandort noch vor dem Beginn des Klinikbesuchs und vor der Besprechung seines Gesundheitszustands, der Laborergebnisse oder seines Gesundheitsberichts sowie vor der Verabreichung der Studienbehandlung und/oder vor jedweder anderen Beurteilung im Zuge der Studie, die die Antworten des Patienten beeinflussen könnte, vervollständigt werden um sicherzustellen, dass die Validität des Instruments nicht beeinträchtigt wurde und dass die Qualität der Daten den regulatorischen Anforderungen entsprach. Falls der Patient nicht dazu imstande war, die Maßnahme allein durchzuführen, war eine Beurteilung im Rahmen eines Gesprächs durch ein Mitglied des Klinikpersonals zulässig. Die Studienmitarbeiter sollten das ePRO-Tablet im Anschluss überprüfen, um zu gewährleisten, dass alle Maßnahmen wahrgenommen und gespeichert wurden, bevor der Patient den Untersuchungsstandort verließ. Alle Patienten füllten zudem nach Absetzen der Behandlung über 12 Monate alle 28 Tage die PRO-Fragebögen aus, ungeachtet dessen, ob der jeweilige Patient eine nachfolgende Krebstherapie erhielt. Die Fragebögen werden nach dem Absetzen der Behandlung zu Hause auf einem ePRO-Tablet ausgefüllt, das jedem Patienten im Rahmen des Besuchs bezüglich des Absetzens der Behandlung zur Verfügung gestellt wird. Männliche Patienten füllten den EORTC QLQ-BR23-Fragebogen nicht aus, da dieses Instrument nicht mit Männern validiert wurde.</p> <p>Einzelheiten zum Zeitplan und der Freigabe der Fragebögen sind im Protokoll Version 7, Anhang 1 und Abschnitt 6.7.2 enthalten.</p> <p><u>Zielkriterien zur Verträglichkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeit, Art und Schwere der UE klassifiziert nach NCI CTCAE v4.0 - UE von speziellem Interesse - Änderung der Vitalzeichen, körperlichen Befunde oder der Laborparameter - Auftreten ATA gegenüber Atezolizumab und Analyse möglicher Korrelationen zwischen der Immunantwort und der Pharmakokinetik sowie Sicherheit und Wirksamkeit

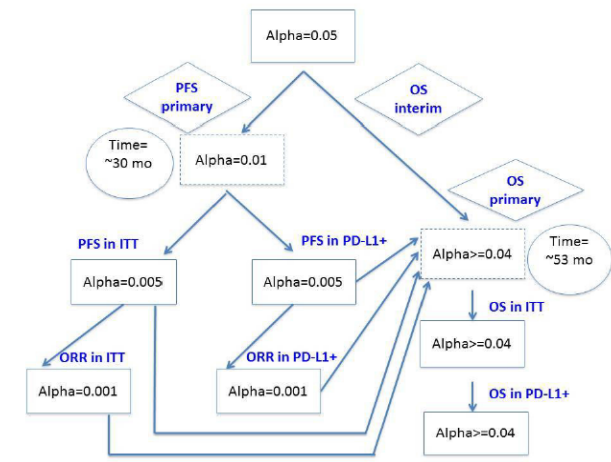
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderungen der geplanten Analysen</p> <p>Es wurde keine IPCW-Analyse (Inverse Probability of Censoring Weighting) durchgeführt, da nur 29 Patienten (3,2 %) zu einer anderen Checkpoint-Inhibitor-Therapie wechselten. In diesem Fall war die Methode nicht anwendbar.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Statistische Hypothese und vorgesehene Stichprobengröße</p> <p>An dieser Studie sollten planmäßig ca. 900 Patienten teilnehmen. Die Rekrutierung umfasste schließlich 902 Patienten (je 451 Patienten unter Placebo + nab-Paclitaxel sowie unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel).</p> <p>Die Schätzung der für die Demonstration der Wirksamkeit bezüglich des PFS in der Gesamtpopulation notwendigen Zahl an Ereignissen (600 PFS-Ereignisse, 67 % von 900) basierte auf folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beidseitiger, stratifizierter Log-Rank-Test auf dem Signifikanzniveau von 0,005 (beidseitig) in der Gesamtpopulation. • Ca. 95 % statistische Power bezüglich des PFS in der Gesamtpopulation. • Medianes PFS von 6 Monaten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm und von 10 Monaten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (einer HR von 0,6 entsprechend) in der Gesamtpopulation. • Initiale Verzögerung des Einsetzens eines Behandlungseffektes von 2 Monaten. • 5 % jährlicher <i>Loss-to-Follow-up</i>. • Keine Interimsanalyse für PFS in der Gesamtpopulation. <p>Die erwartete Zeit für die Patientenaufnahme war 26 Monate. Auf Basis dieser Annahmen würde das Erreichen der erforderlichen Zahl an PFS-Ereignissen in der Gesamtpopulation Erwartungen zufolge im Monat 30 eintreten.</p> <p>Ebenfalls auf der Grundlage dieser Annahmen wurde davon ausgegangen, dass eine HR von 0,72 oder besser in einer statistisch signifikanten Differenz zwischen den Behandlungsarmen resultiert (d. h., der Analyse wird eine HR von 0,72 als kleinste nachweisbare Differenz zugrunde gelegt. Dies entspricht einer Verlängerung des medianen PFS um 2,3 Monate: von 6 Monaten unter Placebo + nab-Paclitaxel auf 8,3 Monate unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel).</p> <p>Zu diesem Zeitpunkt wurden in der PD-L1 IC+ Population zusätzlich die abschließende PFS-Analyse sowie für beide Populationen eine 1. Analyse zum OS durchgeführt.</p> <p>Unter Annahme einer PD-L1-Positivitätsrate von 40 % und einem medianen PFS von 6 Monaten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm und 12 Monaten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (einer HR von 0,5 entsprechend) in der PD-L1 IC+ Population, wurden circa 215 PFS-Ereignisse erwartet (59,8 % von 360 PFS-Ereignissen). Dies entspricht einer statistischen Power von ca. 75 % und der kleinsten nachweisbaren Differenz einer HR = 0,57 (einer Steigerung um circa 4,5 Monate von 6 auf 10,5 Monate entsprechend).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse wurde eine 1. Analyse des OS der Gesamtpopulation (OS [ITT]) durchgeführt. Diese Analyse erfolgte ungeachtet der Ergebnisse der PFS- und ORR-Analysen. Die Grenzen der Analyse zugunsten einer statistischen Signifikanz wurden unter Anwendung des Lan-DeMets-Ansatzes der O'Brien-Fleming-Nutzenfunktion in Übereinstimmung mit dem Typ-I-Fehler, der dem Vergleich des OS (ITT) zugeordnet wurde, bestimmt. Die Zuordnung des Typ-I-Fehlers zum Vergleich des OS (ITT) erfolgte als abhängige Variable der Ergebnisse der PFS- und ORR-Analysen (siehe Schritte 1 bis 3 in Abschnitt 12a unten). Einzelheiten über weitere Zuordnungen des Typ-I-Fehlers zum OS (ITT)-Analyse werden in Tabelle 3 des CSR dargelegt.</p> <p>Eine 2. Analyse für das OS war ebenfalls geplant. Der Zeitpunkt ist dabei abhängig von den Ergebnissen des PFS und der ORR (siehe Tabelle 3 des CSR). Eine weitere Analyse zum OS sollte ca. 56 Monate nach FPI stattfinden (FPI: 23.06.2015).</p> <p>Die Zeitplanung, die 1. und die 2. Analyse sowie die abschließende Analyse des OS stehen in Abhängigkeit von den Ergebnissen der abschließenden Analyse des PFS als ko-primärem Endpunkt und der ORR als sekundärem Endpunkt, wie in Tabelle 3 des CSR beschrieben, in der auch die vorgegebenen Schwellenwerte für die verschiedenen Szenarien dargelegt werden.</p> <p>Die abschließende Analyse wird ca. 56 Monate nach FPI durchgeführt (FPI: 23.06.2015). Das entspricht dem Zeitpunkt, an dem basierend auf der folgenden Annahme schätzungsweise die im Voraus kalkulierte Anzahl an Todesfällen erreicht sein wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zweiseitiger, stratifizierter Log-Rank-Test auf dem Signifikanzniveau von 0,05 (beidseitig) in der Gesamtpopulation (ITT). • Etwa 88 % statistische Power bezüglich OS in der Gesamtpopulation (ITT). • Medianes OS von 16 Monaten unter Placebo + nab-Paclitaxel und von 20,5 Monaten unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel (einer HR von 0,78 entsprechend) in der Gesamtpopulation (ITT). • Erfüllung der Proportionalitätsannahme angenommen. • 5 % jährlicher <i>Loss-to-Follow-up</i>. • Interimanalysen bei circa 50 % und 80 % des Informationsanteils. <p>Die erwartete Zeit für die Patientenaufnahme war 26 Monate. Auf Basis dieser Annahmen würde das Erreichen der erforderlichen Gesamtzahl an OS-Ereignissen in der Gesamtpopulation (ITT) Erwartungen zufolge im Monat 56 ($\alpha = 0,05$; bei $\alpha = 0,04$ im Monat 62) eintreten.</p> <p>Wird die Null-Hypothese einer fehlenden Differenz im OS der Gesamtpopulation (ITT) zurückgewiesen, wird das OS in der PD-L1 IC+ Population mit den gleichen α überprüft wie das OS in der Gesamtpopulation.</p> <p>Es wurde eine PD-L1 IC+ Rate von 40 % und ein medianes OS von 16 Monaten unter Placebo + nab-Paclitaxel bzw. von 22,5 Monaten unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel (einem HR von 0,71 entsprechend) angenommen. Hieraus ergeben sich ca. 251 ($\alpha = 0,05$; bei $\alpha = 0,04$: 268) erwartete OS-Ereignisse in dieser Patientengruppe, was einer statistischen Power von 76 % entspricht.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse wurde eine 1. Analyse des OS durchgeführt. Eine 2. Analyse für das OS war ebenfalls geplant. Der Zeitpunkt ist dabei abhängig von den Ergebnissen des PFS und der ORR (siehe Tabelle 3 des CSR). Die abschließende Analyse zum OS soll ca. 56 Monate nach FPI stattfinden (FPI: 23.06.2015). Einzelheiten zu den jeweiligen Analysen sind detailliert in Item 7a und 12a beschrieben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung und Feststellung der Eignung für die Studienteilnahme wurden im Studienzentrum demografische Angaben und Ausgangswerte in das Interactive Voice/Web Response System (IxRS) eingetragen. Für zur Studienteilnahme geeignete Patienten erhielten das Studienzentrum die Patientenidentifikationsnummer und die Zuweisung zur Behandlung durch das IxRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 mittels permutierter Blockrandomisierung einem der beiden Behandlungsarme Atezolizumab + nab-Paclitaxel oder Placebo + nab-Paclitaxel zugewiesen. Eine Randomisierung in permutierten Blöcken wurde angewendet, um die Teilnahme einer ungefähr gleichen Anzahl an Patienten in jedem Behandlungsarm unter Berücksichtigung der Ausgangswerte der folgenden Stratifizierungsfaktoren sicherzustellen: <ul style="list-style-type: none"> • Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) • Vorherige Taxantherapie (ja vs. nein) • PD-L1-Status (IC0 vs. IC1/2/3)
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	Das zentrale IxRS wurde zur Randomisierung der Patienten auf die beiden Arme im Verhältnis 1:1 verwendet. Die verdeckte Zuteilung der Behandlung wurde über das web-basierte zentrale Randomisierungssystem 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?	Die Studienzentren erhielten von der Firma Bracket, welche für das IxRS zuständig war, für jeden zur Studienteilnahme geeigneten Patienten eine spezifische Randomisierungsnummer und die jeweilige Gruppenzuteilung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Die randomisierte, kontrollierte klinische Studie IMpassion130 war eine doppelblinde Studie.</p> <p>Der Sponsor und seine Vertreter (mit Ausnahme des IxRS-Dienstleisters [dem externen, unabhängigen Zentrum für statistische Koordinierung, welches für die Verifizierung der Patientenrandomisierung und die Zuteilung der Behandlungssets in der Studie zuständig war], der Pharmakokinetik und –dynamik Labormitarbeiter und der Mitglieder des unabhängigen Daten-Monitoringkomitees [iDMC = independent Data Monitoring Committee]) sowie das Personal vor Ort, einschließlich des Prüfarztes, und die Patienten waren bezüglich der Behandlungszuweisung bis zur Offenlegung verblindet. Der Sponsor und seine Vertreter (mit Ausnahme des Anbieters des PD-L1-Tests und der Mitglieder des iDMC) sowie das Personal vor Ort, einschließlich der Prüfarzte, und die Patienten waren bezüglich des PD-L1-Status bis zur Offenlegung der Behandlungszuweisung auf Studienebene verblindet.</p> <p>Die Verblindung erfolgte über die Vergabe von Studienmedikation nach Randomisierungsnummer und dem Einsatz von zu Atezolizumab identischem Placebo zu den gleichen Zeitpunkten.</p> <p>Am 22.06.2018 empfahl das iDMC im Zuge der finalen PFS-Analyse und der 1. Analyse des OS, dass die aggregierten Patientendaten dem Sponsor gegenüber offengelegt, die Studie vollständig analysiert und die Ergebnisse veröffentlicht werden sollten, da der vorgegebene Schwellenwert bezüglich des PFS in der Gesamtpopulation und der PD-L1 IC+ Population als ko-primärer Endpunkt erreicht worden war. Am 29.06.2018 stimmte der Sponsor dieser Empfehlung zu. Die Ergebnisse dieser Analyse, welche als primäre Wirksamkeitsanalyse erachtet wird, werden im vorliegenden klinischen Studienbericht beschrieben.</p> <p>Zur Überwachung der Sicherheit und Durchführung der Studie wurde ein iDMC eingerichtet. Dessen Mitglieder stellen gegenüber dem Sponsor eine externe Institution dar und folgen einer separaten iDMC-Satzung, welche ihre Rollen und Zuständigkeiten definiert. Das iDMC trifft sich nach dem FPI circa alle 6 Monate, um unverblindete Daten zur Sicherheit und Durchführung der Studie, die durch ein unabhängiges Koordinierungszentrum zur Datenüberwachung (iDCC = Independent Data Coordinating Center) zusammengestellt wurden, zu überprüfen. Die Sicherheitsdaten umfassen demografische Merkmale, Angaben zu UE und SUE, Todesfälle und relevante Labordaten. Im Anschluss an die Datenüberprüfung sprach das iDMC eine Empfehlung aus, ob aus Sicherheitsgründen (z. B. Hinweise auf Schäden) die Studie fortgeführt, Änderungen am Protokoll vorgenommen oder die Studie angehalten werden sollte. Die endgültige Entscheidung obliegt dem Sponsor.</p> <p>Die abschließende Analyse des durch den Prüfarzt bewerteten PFS und die 1. Analyse des OS, welche im vorliegenden klinischen Studienbericht berichtet werden, erfolgten verblindet durch das iDCC, während das iDMC die unverblindeten Daten überprüfte (für Einzelheiten siehe CSR Abschnitt 3.6.4).</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Ein zu Atezolizumab identisches Placebo wurde verabreicht (i.v. Infusion). Placebo wurde in einem Vial bereitgestellt, welches nur die Hilfsstoffe beinhaltet, nicht den Wirkstoff Atezolizumab.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulationen</p> <p>Die Analysepopulationen wurden wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT-Population: Alle randomisierten Patienten, ungeachtet dessen, ob sie die zugewiesene Studienbehandlung erhielten oder nicht. • PD-L1 IC+ Population: Patienten der ITT-Population, deren PD-L1-Status zum Zeitpunkt der Randomisierung in die Kategorien IC1/2/3 einzuordnen war. • Response-evaluable-Population: Patienten der ITT-Population mit messbarer Erkrankung bei Studienbeginn. • Response-evaluable PD-L1 IC+ Population: Patienten der PD-L1 IC+ Population mit messbarer Erkrankung bei Studienbeginn. • DOR-evaluable Population: Patienten der ITT-Population mit objektivem Ansprechen. • PRO-evaluable Population: Patienten der ITT-Population mit einer PRO-Beurteilung bei Studienbeginn und Folgewerten von ≥ 1. • Safety-Population: Patienten, die eine beliebige Menge einer der Studienbehandlungen erhalten haben (Atezolizumab, Placebo oder nab-Paclitaxel). Die Patienten wurden dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah. • Population mit auswertbarer PK: Patienten, die eine beliebige Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und nach Studienbeginn mindestens eine PK-Folgeprobe einreichen konnten. <p>Typ-I-Fehlerkontrolle</p> <p>Der Typ-I-Fehler (α) für diese Studie betrug 0,05 (beidseitig). Der Typ-I-Fehler wurde im Hinblick auf die folgenden Wirksamkeitsendpunkte überprüft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt Prüfarzt-bewertetes PFS (INV-PFS) gemäß RECIST v1.1 in der Gesamtpopulation und der PD-L1 IC+ Population • Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt OS in der Gesamtpopulation und der PD-L1 IC+ Population • Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt Prüfarzt-bewertete ORR gemäß RECIST v1.1 bei Patienten mit messbarer Erkrankung <p>Der Typ-I-Fehler wurde durch den Vergleich dieser Endpunkte zwischen den Behandlungsarmen entsprechend dem folgenden Testverfahren kontrolliert (siehe Abbildung).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="612 241 1066 271">Figure 2 Overview of Type I Error Control</p>  <p data-bbox="612 750 1385 801">ITT = intent to treat; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PD-L1 = programmed death-ligand 1.</p> <p data-bbox="564 869 1394 967">Zum Zeitpunkt der PFS-Analyse wurden PFS und OS als ko-primäre Endpunkte und die ORR als sekundärer Endpunkt in der Gesamtpopulation und der PD-L1 IC+ Population wie folgt überprüft:</p> <ol data-bbox="619 985 1394 1120" style="list-style-type: none"> 1. α (0,05) wurde auf PFS (0,01) und OS (0,04) aufgeteilt. Der dem PFS zugeordnete Typ-I-Fehler wurde ferner auf das PFS der Gesamtpopulation (0,005) und das PFS der PD-L1 IC+ Population aufgeteilt (0,005). <p data-bbox="564 1137 986 1167">Tests bezüglich des PFS und der ORR:</p> <ol data-bbox="619 1187 1394 1500" style="list-style-type: none"> 2. Die Nullhypothese eines fehlenden Unterschieds im PFS zwischen beiden Armen wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test in der Gesamtpopulation und der PD-L1 IC+ Population mit dem zugeordneten Typ-I-Fehler überprüft. 3. Falls eine oder beide Null-Hypothesen aus dem vorhergehenden Schritt zurückgewiesen wurden, wurde die ORR der beiden Arme in den entsprechenden Populationen (einer oder beiden) mithilfe des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests jeweils unter Anwendung des Typ-I-Fehlers von 0,001 miteinander verglichen. <p data-bbox="564 1518 778 1547">Test bezüglich OS:</p> <ol data-bbox="619 1568 1394 1971" style="list-style-type: none"> 4. Zum Zeitpunkt der PFS-Analyse wurde eine 1. Analyse des OS in der Gesamtpopulation (OS [ITT]) durchgeführt). Diese erfolgte ungeachtet der Ergebnisse der PFS- und ORR-Analysen. Die Grenzen der Analyse zugunsten einer statistischen Signifikanz wurden unter Anwendung des Lan-DeMets-Ansatzes der O'Brien-Fleming-Nutzenfunktion in Übereinstimmung mit dem Typ-I-Fehler, der dem Vergleich des OS (ITT) zugeordnet wurde, bestimmt. Die Zuordnung des Typ-I-Fehlers zum Vergleich des OS (ITT) erfolgte als abhängige Variable der Ergebnisse der PFS- und ORR-Analysen. Einzelheiten über weitere Zuordnungen des Typ-I-Fehlers zu allen 3 präspezifizierten OS-Analysen werden in Tabelle 3 (CSR) dargelegt (siehe Punkt 6 der CONSORT-Tabelle).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5. Im Falle der Ablehnung der Nullhypothese des OS der Gesamtpopulation wurde das OS in der PD-L1 IC+ Population hierarchisch mit dem gleichen Alpha-Niveau getestet.</p> <p>Alle Wirksamkeitsanalysen basierten auf dem ITT-Prinzip. D.h. alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie eine Studienmedikation erhalten hatten oder nicht, wurden in die Analyse eingeschlossen. Bei der Auswertung wurde jeder Patient entsprechend der Zuteilung zu seinem Behandlungsarm ausgewertet (ITT-Prinzip).</p> <p>Ko-primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben</p> <p>Folgende Analysen wurden für die beiden unter Punkt 6a beschriebenen PFS-Endpunkte durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Studienarme basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifizierungsfaktoren entsprachen den Faktoren, die der Randomisierung zugrunde gelegt worden waren und wurden mithilfe der IxRS-Technologie bestimmt. Es werden die Ergebnisse einer nicht stratifizierten Analyse und einer stratifizierten Analyse mit auf dem elektronischen Prüfbogen (eCRF = electronic Case Report Form) basierenden Stratifizierungsfaktoren vorgelegt. • Die HR wurde anhand des Cox-Regressionsmodells mit jenen Stratifizierungsvariablen geschätzt, wie sie auch dem Log-Rank-Test zugrunde gelegt wurden und mit dem 95 %-KI dargestellt. Zudem werden die Ergebnisse einer nicht stratifizierten Analyse vorgelegt. • Das mediane PFS in den Behandlungsarmen wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und Überlebenszeitkurven für jeden Behandlungsarm erstellt. Die Brookmeyer-Crowley-Methode wurde angewendet, um das 95 %-KI für das mediane PFS für jeden Behandlungsarm zu erstellen. <p>Ko-primärer Endpunkt: Gesamtüberleben</p> <p>Die Analyse des OS erfolgte analog der Methodik der PFS-Analyse.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p><u>Objektive Ansprechrates</u></p> <p>Die ORR der einzelnen Arme wurde anhand des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests miteinander verglichen. Die Stratifizierungsfaktoren entsprachen denen, die für die Analyse des PFS als primärer Endpunkt beschrieben wurden. Die Differenz in der ORR zwischen den Behandlungsarmen und das 95 %-KI wurden mittels Normalannäherung an die Binominalverteilung berechnet. Die Schätzung der ORR und ihres 95 %-KI erfolgte für jeden Behandlungsarm anhand der Clopper-Pearson-Methode. Die ORR wurde simultan in der Gesamtpopulation und PD-L1 IC+ Population mit messbarer Erkrankung bei Studienbeginn beurteilt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Dauer des objektiven Ansprechens</u></p> <p>Die Auswertungspopulation für die DOR bestand aus der Gruppe der Patienten, welche ein unbestätigtes Ansprechen erreichten. Da diese Patientengruppe keine randomisierte Population bildet, wurde für diesen Endpunkt keine formelle Hypothesenprüfung durchgeführt. Vergleiche zwischen beiden Behandlungsarmen erfolgten ausschließlich zu deskriptiven Zwecken. Die im Zuge der PFS-Analyse angewendeten Methoden wurden auch für die DOR-Analyse genutzt, mit der Ausnahme, dass die Analyse nicht stratifiziert war.</p> <p><u>Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitsstatus/der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</u></p> <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung (TTD = Time-to- Deterioration) des allgemeinen Gesundheitsstatus/der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (GHS/HRQoL) der Punkte 29 und 30 des EORTC QLQ-C30 wurden analysiert. Die Verschlechterung des GHS/der HRQoL wurde durch die folgenden Kriterien definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Zeit zwischen Randomisierung bis zum ersten Erreichen eines Rückgangs des Skalenwertes gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 10 Punkte. Eine Veränderung um 10 Punkte stellt den kleinsten relevanten Unterschied (MID = Minimal Important Difference) dar. [32] 2. Der Rückgang um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert bestand für mindestens 2 aufeinanderfolgende Zyklen oder auf einen entsprechenden Rückgang folgte innerhalb von 3 Wochen nach der letzten Bewertung der Tod des Patienten oder das Absetzen der Behandlung. <p>Im Zuge der Analyse wurden ausschließlich Patienten mit GHS/HRQoL-Ausgangswerten (<i>Baseline</i>) und mindestens einem Folgewert (<i>post-Baseline</i>) berücksichtigt. Patienten, die bis zu dem Zeitpunkt, an dem die letzte PRO-Beurteilung abgeschlossen wurde, keine Verschlechterung gezeigt hatten, wurden gemäß diesem Datum zensiert. Die Zeiten bis zur Verschlechterung des GHS/der HRQoL der beiden Behandlungsarme wurden anhand der Methode miteinander verglichen, die auch für die Auswertung des PFS als primärem Endpunkt angewendet wurde. Die Rate vollständiger PRO-Angaben und Gründe für fehlende Daten wurden zum jeweiligen Zeitpunkt für jeden Behandlungsarm einzeln zusammengefasst.</p> <p>Darüber hinaus wurden die Auswirkungen einer nicht dem Protokoll entsprechenden Therapie (NPT = Non-Protocol Therapy) auf die TTD des GHS/der HRQoL als PRO-Endpunkt im Zuge einer Sensitivitätsanalyse beurteilt. Patienten, die eine NPT erhielten, wurden gemäß der letzten PRO-Beurteilung vor der Einleitung der NPT zensiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen laut CSR</p> <p>Um die Konsistenz der Studienergebnisse über die demografischen Merkmale und Ausgangswerte der Patienten zu untersuchen, wurden PFS, OS und ORR in den entsprechenden Subgruppen untersucht. Hierfür wurden Zusammenfassungen des PFS und des OS, beinhaltend Schätzungen der nicht stratifizierten HR (Cox-Modell proportionaler Risiken) und Kaplan-Meier-Schätzungen des Median, für jedes Niveau der kategorialen Variablen erstellt. Die ORR wurde für jedes Niveau der qualitativen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Variablen zusammengefasst.</p> <p>Die Übertragbarkeit des beobachteten Behandlungseffekts von Atezolizumab + nab-Paclitaxel gegenüber Placebo + nab-Paclitaxel auf das Prüfarzt-bewertete PFS und das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation wurde in prädefinierten Subgruppen untersucht, die nach grundlegenden demografischen und Krankheitsmerkmalen gebildet wurden.</p> <p>Sensitivitätsanalysen laut CSR</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse des progressionsfreien Überlebens</u></p> <p>Zensierung aufgrund nicht protokollgemäßer Therapie:</p> <p>Als NPT wird jede Krebstherapie definiert, die sich von der Studienbehandlung unterscheidet und typischerweise eine nachfolgende Therapielinie darstellt. Es wurden die Auswirkungen einer NPT auf das durch den Prüfarzt bewertete PFS gemäß RECIST v1.1 als ko-primärer Endpunkt untersucht. Hierzu wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, für welche die Daten von Patienten, die eine NPT erhielten, im Zuge der letzten Tumorbewertung vor der NPT zensiert wurden.</p> <p>PFS laut unabhängigem Bewertungskomitee (IRC = Independent Review Committee):</p> <p>Die Analyse des PFS auf Basis der Bewertung des IRC folgte der Methode, welche bei der Bewertung des PFS durch den Prüfarzt zur Anwendung kam.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse des Gesamtüberlebens</u></p> <p>Berücksichtigung der Anwendung einer Immuntherapie in der Zweitlinie:</p> <p>Die rasch voranschreitende Entwicklung von Checkpoint-Inhibitoren könnte zu einer Zunahme an PD-1/PD-L1-Behandlungsoptionen für Patienten in der Zweitlinie zur Behandlung des TNBC führen, entweder in Form einer Studienteilnahme oder aufgrund von neu zugelassenen Arzneimitteln dieser Klasse. Die Anwendung solcher Inhibitoren in der Zweitlinie für Patienten, die in dieser Erstlinienstudie eine Krankheitsprogression erlitten, könnte eine Verzerrung der Schätzung des OS zur Folge haben. Um diese Möglichkeit zu berücksichtigen, wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zensur aufgrund eines Therapiewechsels • Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Methode • Inverse Probability of Censoring Weighting (IPCW)-Methode <p>Definitionen und Details zu diesen Analysen finden sich im Statistischen Analyseplan (SAP, Abschnitt 4.4.4.2).</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse der objektiven Ansprechrates</u></p> <p>ORR laut IRC:</p> <p>Die Analyse der ORR auf Basis der Bewertung des IRC folgte der Methode, welche bei der Bewertung des ORR durch den Prüfarzt zur Anwendung kam. Die messbare Erkrankung bei Studienbeginn entsprach der Beurteilung durch das IRC.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sensitivitätsanalyse der Dauer des objektiven Ansprechens</u></p> <p>DOR laut IRC:</p> <p>Die Analyse der DOR auf Basis der Bewertung des IRC folgte der Methode, welche bei der Bewertung der DOR durch den Prüfarzt zur Anwendung kam. Das objektive Ansprechen entspricht der Bewertung durch das IRC.</p>
Resultate		
13	<p>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</p>	<p>Insgesamt wurden 1.235 Patienten hinsichtlich einer Studienteilnahme untersucht. Davon erfüllten 333 Patienten nicht die Kriterien für eine Teilnahme. Folgende Gründe wurden am häufigsten als Ursache für eine fehlende Eignung genannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte ZNS-Erkrankung, behandelte asymptomatische ZNS-Metastasen ausgenommen (59 Patienten) • Kein Einverständnis des Patienten (51 Patienten) • Keine metastasierter oder lokal fortgeschrittener, histologisch dokumentierter TNBC (Fehlen einer HER2-, ER- oder PgR-Expression) (27 Patienten) • Keine adäquate durch Laborergebnisse, die in einem Zeitraum von 14 Tagen vor der ersten Studienbehandlung vorgelegt werden mussten, belegte hämatologische sowie Endorganfunktion (21 Patienten) <p>Insgesamt wurden 902 Patienten randomisiert. Der erste Patient wurde am 23.06.2015, der letzte Patient am 24.05.2017 randomisiert. Von den 902 randomisierten Patienten (je 451 Patienten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm bzw. Atezolizumab + nab-Pacitaxel-Arm) erhielten in jedem Arm 445 Patienten eine der Studienbehandlungen (Atezolizumab, Placebo oder nab-Paclitaxel).</p> <p>Somit erhielten 12 randomisierte Patienten (6 Patienten pro Studienarm) keine Studienmedikation. Laut den Daten zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (CCOD = Clinical Cut-Off Date, 17.04.2018) hatten die 12 Patienten, in deren Fällen keine Studienbehandlung eingeleitet wurde, aufgrund von Tod (4 Patienten), Widerruf der Teilnahme durch den Patienten (4 Patienten), Protokollabweichung (2 Patienten), Non-Compliance (1 Patient) und Sonstiges (1 Patient, der irrtümlich randomisiert wurde, da im Zuge der Voruntersuchung HER2-positiver Brustkrebs festgestellt worden war) die Studie abgebrochen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																							
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>Gesamtpopulation</u></p> <p>Insgesamt erhielten 12 Patienten (6 pro Arm) keine Studienmedikation. Die beiden Hauptgründe dafür waren Tod (4 Patienten) oder Widerruf der Studienteilnahme durch die Patienten (4 Patienten). Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (17.04.2018) wurde die Studie von allen 12 Patienten, die nie eine Studienmedikation erhielten, abgebrochen, da sie verstarben (4 Patienten), die Studie selbst abbrachen (4 Patienten), das Protokoll verletzt wurde (2 Patienten), aufgrund von Non-Compliance (1 Patient) und ein HER-2-positiver Patient fälschlicherweise randomisiert wurde. Im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm bekamen bis zum 1. Datenschnitt 7 Patienten fälschlicherweise Atezolizumab. Bis zum 2. Datenschnitt erhielt ein weiterer Patient fälschlicherweise Atezolizumab.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>a) und c) (ITT-Population)</th> <th>b)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">1. Datenschnitt (17.04.2018)</td> </tr> <tr> <td>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</td> <td>451</td> <td>445</td> </tr> <tr> <td>Placebo + nab-Paclitaxel</td> <td>451</td> <td>438</td> </tr> <tr> <td colspan="3">2. Datenschnitt (02.01.2019)</td> </tr> <tr> <td>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</td> <td>451</td> <td>445</td> </tr> <tr> <td>Placebo + nab-Paclitaxel</td> <td>451</td> <td>437</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>PD-L1 IC+ Population</u></p> <p>2 Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 1 Patient im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm erhielten keine Studienmedikation. Im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm bekamen bis zum 1. Datenschnitt 2 Patienten fälschlicherweise Atezolizumab. Bis zum 2. Datenschnitt gab es keine weiteren Änderungen.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>a) und c) (ITT-Population)</th> <th>b)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">1. Datenschnitt</td> </tr> <tr> <td>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</td> <td>185</td> <td>183</td> </tr> <tr> <td>Placebo + nab-Paclitaxel</td> <td>184</td> <td>181</td> </tr> <tr> <td colspan="3">2. Datenschnitt</td> </tr> <tr> <td>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</td> <td>185</td> <td>183</td> </tr> </tbody> </table>	Studienarm	a) und c) (ITT-Population)	b)	1. Datenschnitt (17.04.2018)			Atezolizumab + nab-Paclitaxel	451	445	Placebo + nab-Paclitaxel	451	438	2. Datenschnitt (02.01.2019)			Atezolizumab + nab-Paclitaxel	451	445	Placebo + nab-Paclitaxel	451	437	Studienarm	a) und c) (ITT-Population)	b)	1. Datenschnitt			Atezolizumab + nab-Paclitaxel	185	183	Placebo + nab-Paclitaxel	184	181	2. Datenschnitt			Atezolizumab + nab-Paclitaxel	185	183
Studienarm	a) und c) (ITT-Population)	b)																																							
1. Datenschnitt (17.04.2018)																																									
Atezolizumab + nab-Paclitaxel	451	445																																							
Placebo + nab-Paclitaxel	451	438																																							
2. Datenschnitt (02.01.2019)																																									
Atezolizumab + nab-Paclitaxel	451	445																																							
Placebo + nab-Paclitaxel	451	437																																							
Studienarm	a) und c) (ITT-Population)	b)																																							
1. Datenschnitt																																									
Atezolizumab + nab-Paclitaxel	185	183																																							
Placebo + nab-Paclitaxel	184	181																																							
2. Datenschnitt																																									
Atezolizumab + nab-Paclitaxel	185	183																																							

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
		Placebo + nab-Paclitaxel	184
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gesamtpopulation</p> <p>Noch unter Behandlung/Nachbeobachtungsphase</p> <p>Zum 1. Datenschnitt führten 11,8 % und 36,8 % der Placebo + nab-Paclitaxel-Patienten und 14,2 % und 40,4 % der Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Patienten die Studienbehandlung fort bzw. befanden sich in der Nachbeobachtungsphase (<i>Follow-up</i>).</p> <p>Zum 2. Datenschnitt führten 2,9 % und 29,9 % der Placebo + nab-Paclitaxel-Patienten und 8,6 % und 29,5 % der Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Patienten die Studienbehandlung fort bzw. befanden sich in der Nachbeobachtungsphase (<i>Follow-up</i>).</p> <p>PD-L1 IC+ Population</p> <p>Noch unter Behandlung/Nachbeobachtungsphase</p> <p>Zum 1. Datenschnitt führten 11,4 % und 33,7 % der Placebo + nab-Paclitaxel-Patienten und 17,8 % und 42,2 % der Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Patienten die Studienbehandlung fort bzw. befanden sich in der Nachbeobachtungsphase (<i>Follow-up</i>).</p> <p>Zum 2. Datenschnitt führten 3,3 % und 29,9 % der Placebo + nab-Paclitaxel-Patienten und 11,9 % und 33,0 % der Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Patienten die Studienbehandlung fort bzw. befanden sich in der Nachbeobachtungsphase (<i>Follow-up</i>).</p> <p>Gesamtpopulation</p> <p>Absetzen der Behandlung</p> <p><u>Absetzen des verblindeten Studienmedikaments (Placebo/Atezolizumab)</u></p> <p>In der Gesamtpopulation hatten zum 1. Datenschnitt (17.04.2018) ähnlich viele Patienten unter Placebo + nab-Paclitaxel (86,9 %) und unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel (84,5 %) Atezolizumab/Placebo abgesetzt. Häufigste Ursache war in beiden Armen das Fortschreiten der Erkrankung, welches im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm mit 86,2 % häufiger auftrat als im Arm Atezolizumab + nab-Paclitaxel (81,6 %). Als zweithäufigster Grund wurde unter Placebo + nab-Paclitaxel eine Verschlechterung der Symptomatik genannt (6,1 %) sowie unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel das Auftreten von UE (6,8 %).</p> <p>Von den dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm zugewiesenen Patienten wurden 25 Patienten im Zuge einer radiologischen Krankheitsprogression entblindet und erhielten Atezolizumab unverblindet, um einer möglichen Pseudoprogression Rechnung zu tragen. Alle Patienten brachen die unverblindete Behandlung ab. Der häufigste Grund für das Absetzen des unverblindeten Atezolizumab war die Krankheitsprogression.</p> <p>Zum 2. Datenschnitt (02.01.2019) hatten mehr Patienten unter Placebo + nab-Paclitaxel (98,7 %) als unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel (90,0 %) Atezolizumab/Placebo abgesetzt. Häufigste Ursache war in beiden Armen das Fortschreiten der Erkrankung, welches im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm mit 78,9 % und mit 81,3 % im Atezolizumab + nab-Paclitaxel Arm auftrat. Als zweithäufigster Grund wurden unter Placebo + nab-Paclitaxel „weitere“ Gründe genannt (9,2 %) sowie unter</p>	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		Atezolizumab + nab-Paclitaxel das Auftreten von UE (7,4 %).			
		IMpassion130 1. Datenschnitt 17.04.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 451	Placebo + nab-Paclitaxel N = 451	Total N = 902
		<i>Behandlungsstatus</i>			
		Behandlung abgebrochen	381 (84,5 %)	392 (86,9 %)	773 (85,7 %)
		Noch unter Behandlung	64 (14,2 %)	53 (11,8 %)	117 (13,0 %)
		Behandlung abgebrochen	N = 381	N = 392	N = 773
		Krankheitsprogression	311 (81,6 %)	338 (86,2 %)	649 (84,0 %)
		Verschlechterung der Symptomatik	14 (3,7 %)	24 (6,1 %)	38 (4,9 %)
		Unerwünschte Ereignisse	26 (6,8 %)	5 (1,3 %)	31 (4,0 %)
		Abbruch durch Patienten	17 (4,5 %)	11 (2,8 %)	28 (3,6 %)
		Entscheidung des Arztes	4 (1,0 %)	7 (1,8 %)	11 (1,4 %)
		Verstorben	6 (1,6 %)	3 (0,8 %)	9 (1,2 %)
		Weitere	2 (0,5 %)	3 (0,8 %)	5 (0,6 %)
		Fehlende Compliance	1 (0,3 %)	0	1 (0,1 %)
		Nichteinhaltung des Protokolls	0	1 (0,3 %)	1 (0,1 %)
		IMpassion130 2. Datenschnitt 02.01.2019	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 451	Placebo + nab-Paclitaxel N = 451	Total N = 902
		<i>Behandlungsstatus</i>			
		Behandlung abgebrochen	406 (90,0 %)	445 (98,7 %)	851 (94,3 %)
		Noch unter Behandlung	39 (8,6 %)	0	39 (4,3 %)
		Behandlung abgebrochen	N = 406	N = 445	N = 851
		Krankheitsprogression	330 (81,3 %)	351 (78,9 %)	681 (80,0 %)
		Verschlechterung der Symptomatik	14 (3,4 %)	25 (5,6 %)	39 (4,6 %)
		Unerwünschte Ereignisse	30 (7,4 %)	5 (1,1 %)	35 (4,1 %)
		Abbruch durch Patienten	17 (4,2 %)	12 (2,7 %)	29 (3,4 %)
		Entscheidung des Arztes	5 (1,2 %)	7 (1,6 %)	12 (1,4 %)
		Verstorben	6 (1,5 %)	3 (0,7 %)	9 (1,1 %)
		Weitere	3 (0,7 %)	41 (9,2 %)	44 (5,2 %)
		Fehlende Compliance	1 (0,2 %)	0	1 (0,1 %)
		Nichteinhaltung des Protokolls	0	1 (0,2 %)	1 (0,1 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																				
		<p><u>Absetzen von nab-Paclitaxel</u></p> <p>Der Anteil der Patienten, die nab-Paclitaxel zum 1. Datenschnitt (17.04.2018) abgesetzt hatten, war im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (90,9 %) ähnlich groß wie im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (89,1 %). Die häufigsten Gründe für das Absetzen waren eine Krankheitsprogression (Placebo + nab-Paclitaxel: 74,9 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 67,4 %) und UE (Placebo + nab-Paclitaxel: 8,8 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 17,4 %; siehe CSR Abschnitt 7.7.2).</p> <p>Der Anteil Patienten, der nab-Paclitaxel zum 2. Datenschnitt (02.01.2019) abgesetzt hatte, war im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (95,8 %) ähnlich groß wie im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (94,6 %). Die häufigsten Gründe für das Absetzen waren eine Krankheitsprogression (Placebo + nab-Paclitaxel: 73,6 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 66,4 %) und UE (Placebo + nab-Paclitaxel-Arm: 8,8 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm: 17,8 %).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>IMpassion130 1. Datenschnitt 17.04.2018</th> <th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 451</th> <th>Placebo + nab-Paclitaxel N = 451</th> <th>Total N = 902</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><i>Behandlungsstatus</i></td> </tr> <tr> <td>Behandlung abgebrochen</td> <td>402 (89,1 %)</td> <td>410 (90,9 %)</td> <td>812 (90,0 %)</td> </tr> <tr> <td> Noch unter Behandlung</td> <td>43 (9,5 %)</td> <td>35 (7,8 %)</td> <td>78 (8,6 %)</td> </tr> <tr> <td>Behandlung abgebrochen</td> <td>N = 402</td> <td>N = 410</td> <td>N = 812</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsprogression</td> <td>271 (67,4 %)</td> <td>307 (74,9 %)</td> <td>578 (71,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td>70 (17,4 %)</td> <td>36 (8,8 %)</td> <td>106 (13,1 %)</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung des Arztes</td> <td>18 (4,5 %)</td> <td>25 (6,1 %)</td> <td>43 (5,3 %)</td> </tr> <tr> <td>Verschlechterung der Symptomatik</td> <td>13 (3,2 %)</td> <td>22 (5,4 %)</td> <td>35 (4,3 %)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch durch Patienten</td> <td>20 (5,0 %)</td> <td>13 (3,2 %)</td> <td>33 (4,1 %)</td> </tr> <tr> <td>Verstorben</td> <td>6 (1,5 %)</td> <td>3 (0,7 %)</td> <td>9 (1,1 %)</td> </tr> <tr> <td>Weitere</td> <td>4 (1,0 %)</td> <td>4 (1,0 %)</td> <td>8 (1,0 %)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>IMpassion130 2. Datenschnitt 02.01.2019</th> <th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 451</th> <th>Placebo + nab-Paclitaxel N = 451</th> <th>Total N = 902</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><i>Behandlungsstatus</i></td> </tr> <tr> <td>Behandlung abgebrochen</td> <td>426 (94,6 %)</td> <td>432 (95,8 %)</td> <td>858 (95,1 %)</td> </tr> <tr> <td> Noch unter Behandlung</td> <td>19 (4,2 %)</td> <td>13 (2,9 %)</td> <td>32 (3,5 %)</td> </tr> <tr> <td>Behandlung abgebrochen</td> <td>N = 426</td> <td>N = 432</td> <td>N = 858</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsprogression</td> <td>283 (66,4 %)</td> <td>318 (73,6 %)</td> <td>601 (70,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td>76 (17,8 %)</td> <td>38 (8,8 %)</td> <td>114 (13,3 %)</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung des Arztes</td> <td>24 (5,6 %)</td> <td>31 (7,2 %)</td> <td>55 (6,4 %)</td> </tr> <tr> <td>Verschlechterung der Symptomatik</td> <td>13 (3,1 %)</td> <td>23 (5,3 %)</td> <td>36 (4,2 %)</td> </tr> </tbody> </table>	IMpassion130 1. Datenschnitt 17.04.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 451	Placebo + nab-Paclitaxel N = 451	Total N = 902	<i>Behandlungsstatus</i>				Behandlung abgebrochen	402 (89,1 %)	410 (90,9 %)	812 (90,0 %)	Noch unter Behandlung	43 (9,5 %)	35 (7,8 %)	78 (8,6 %)	Behandlung abgebrochen	N = 402	N = 410	N = 812	Krankheitsprogression	271 (67,4 %)	307 (74,9 %)	578 (71,2 %)	Unerwünschte Ereignisse	70 (17,4 %)	36 (8,8 %)	106 (13,1 %)	Entscheidung des Arztes	18 (4,5 %)	25 (6,1 %)	43 (5,3 %)	Verschlechterung der Symptomatik	13 (3,2 %)	22 (5,4 %)	35 (4,3 %)	Abbruch durch Patienten	20 (5,0 %)	13 (3,2 %)	33 (4,1 %)	Verstorben	6 (1,5 %)	3 (0,7 %)	9 (1,1 %)	Weitere	4 (1,0 %)	4 (1,0 %)	8 (1,0 %)	IMpassion130 2. Datenschnitt 02.01.2019	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 451	Placebo + nab-Paclitaxel N = 451	Total N = 902	<i>Behandlungsstatus</i>				Behandlung abgebrochen	426 (94,6 %)	432 (95,8 %)	858 (95,1 %)	Noch unter Behandlung	19 (4,2 %)	13 (2,9 %)	32 (3,5 %)	Behandlung abgebrochen	N = 426	N = 432	N = 858	Krankheitsprogression	283 (66,4 %)	318 (73,6 %)	601 (70,0 %)	Unerwünschte Ereignisse	76 (17,8 %)	38 (8,8 %)	114 (13,3 %)	Entscheidung des Arztes	24 (5,6 %)	31 (7,2 %)	55 (6,4 %)	Verschlechterung der Symptomatik	13 (3,1 %)	23 (5,3 %)	36 (4,2 %)
IMpassion130 1. Datenschnitt 17.04.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 451	Placebo + nab-Paclitaxel N = 451	Total N = 902																																																																																			
<i>Behandlungsstatus</i>																																																																																						
Behandlung abgebrochen	402 (89,1 %)	410 (90,9 %)	812 (90,0 %)																																																																																			
Noch unter Behandlung	43 (9,5 %)	35 (7,8 %)	78 (8,6 %)																																																																																			
Behandlung abgebrochen	N = 402	N = 410	N = 812																																																																																			
Krankheitsprogression	271 (67,4 %)	307 (74,9 %)	578 (71,2 %)																																																																																			
Unerwünschte Ereignisse	70 (17,4 %)	36 (8,8 %)	106 (13,1 %)																																																																																			
Entscheidung des Arztes	18 (4,5 %)	25 (6,1 %)	43 (5,3 %)																																																																																			
Verschlechterung der Symptomatik	13 (3,2 %)	22 (5,4 %)	35 (4,3 %)																																																																																			
Abbruch durch Patienten	20 (5,0 %)	13 (3,2 %)	33 (4,1 %)																																																																																			
Verstorben	6 (1,5 %)	3 (0,7 %)	9 (1,1 %)																																																																																			
Weitere	4 (1,0 %)	4 (1,0 %)	8 (1,0 %)																																																																																			
IMpassion130 2. Datenschnitt 02.01.2019	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 451	Placebo + nab-Paclitaxel N = 451	Total N = 902																																																																																			
<i>Behandlungsstatus</i>																																																																																						
Behandlung abgebrochen	426 (94,6 %)	432 (95,8 %)	858 (95,1 %)																																																																																			
Noch unter Behandlung	19 (4,2 %)	13 (2,9 %)	32 (3,5 %)																																																																																			
Behandlung abgebrochen	N = 426	N = 432	N = 858																																																																																			
Krankheitsprogression	283 (66,4 %)	318 (73,6 %)	601 (70,0 %)																																																																																			
Unerwünschte Ereignisse	76 (17,8 %)	38 (8,8 %)	114 (13,3 %)																																																																																			
Entscheidung des Arztes	24 (5,6 %)	31 (7,2 %)	55 (6,4 %)																																																																																			
Verschlechterung der Symptomatik	13 (3,1 %)	23 (5,3 %)	36 (4,2 %)																																																																																			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		Abbruch durch Patienten	20 (4,7 %)	14 (3,2 %)	34 (4,0 %)
		Verstorben	6 (1,4 %)	3 (0,7 %)	9 (1,0 %)
		Weitere	4 (0,9 %)	5 (1,2 %)	9 (1,0 %)
		<p><u>Abbruch der Studienteilnahme</u></p> <p>Zum 1. Datenschnitt (17.04.2018) hatte ein größerer Anteil der Patienten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm die Studie abgebrochen als im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (51,4 % versus 45,0 %). Hauptgründe waren in beiden Armen Tod (87,5 % unter Placebo + nab-Paclitaxel gegenüber 86,7 % unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel) und Rücktritt des Patienten von der Studienteilnahme (9,9 % unter Placebo + nab-Paclitaxel gegenüber 11,3 % unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel).</p> <p>Darüber hinaus ging der Kontakt zu 4 Patienten (1,7 %) des Placebo + nab-Paclitaxel-Arms und 2 Patienten (1,0 %) des Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arms vor dem Beginn der Nachverfolgung verloren (<i>Lost-to-Follow-up</i>). Jeweils ein Patient in beiden Armen brach die Studie aufgrund eines Verstoßes gegen das Protokoll ab: Der Patient im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm wies vor der Randomisierung eine Krankheitsprogression an einer unzulässigen Lokalisation (intramedulläre Wirbelsäule) auf, während der Patient im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm vor Randomisierung eine unzulässige Lymphozytenzahl zeigte. Ein Patient des Placebo + nab-Paclitaxel-Arms brach die Studienteilnahme aufgrund einer Non-Compliance ab (an den Patienten erging die Information, dass die Weiterbehandlung aufgrund der Probleme mit der Protokolleinhaltung mit einer alternativen, nicht im Protokoll vorgesehenen Therapie erfolgen würde). Ein Patient des Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arms brach die Studienteilnahme aufgrund eines „sonstigen“ Grundes ab (irrtümliche Randomisierung, da im Zuge der Voruntersuchung HER2-positiver Brustkrebs festgestellt worden war).</p> <p>Zum 2. Datenschnitt (02.01.2019) hatte ein größerer Anteil der Patienten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm die Studie abgebrochen als im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (66,7 % versus 61,2 %). Hauptgründe waren in beiden Armen Tod (89,7 % unter Placebo + nab-Paclitaxel gegenüber 89,5 % unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel) und Rücktritt des Patienten von der Studienteilnahme (8,3 % unter Placebo + nab-Paclitaxel gegenüber 9,1 % unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel).</p> <p>Es kam gegenüber dem 1. Datenschnitt kein Patient hinzu, zu dem der Kontakt verloren ging, der die Studie aufgrund eines Verstoßes gegen das Protokoll, aufgrund von Non-Compliance oder aus weiteren Gründen abbrach.</p>			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>IMpassion130 1. Datenschnitt 17.04.2018</th> <th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 451</th> <th>Placebo + nab-Paclitaxel N = 451</th> <th colspan="2">Total N = 902</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Studienabbruch</td> <td>203 (45,0 %)</td> <td>232 (51,4 %)</td> <td colspan="2">435 (48,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Anzahl Patienten mit Studienabbruch</td> <td>N = 203</td> <td>N = 232</td> <td colspan="2">435 (100,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Verstorben</td> <td>176 (86,7 %)</td> <td>203 (87,5 %)</td> <td colspan="2">379 (87,1 %)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch durch Patienten</td> <td>23 (11,3 %)</td> <td>23 (9,9 %)</td> <td colspan="2">46 (10,6 %)</td> </tr> <tr> <td>Lost-to-Follow-up</td> <td>2 (1,0 %)</td> <td>4 (1,7 %)</td> <td colspan="2">6 (1,4 %)</td> </tr> <tr> <td>Nichteinhaltung des Protokolls</td> <td>1 (0,5 %)</td> <td>1 (0,4 %)</td> <td colspan="2">2 (0,5 %)</td> </tr> <tr> <td>Fehlende Compliance</td> <td>0</td> <td>1 (0,4 %)</td> <td colspan="2">1 (0,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Weitere</td> <td>1 (0,5 %)</td> <td>0</td> <td colspan="2">1 (0,2 %)</td> </tr> </tbody> </table>				IMpassion130 1. Datenschnitt 17.04.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 451	Placebo + nab-Paclitaxel N = 451	Total N = 902		Studienabbruch	203 (45,0 %)	232 (51,4 %)	435 (48,2 %)		Anzahl Patienten mit Studienabbruch	N = 203	N = 232	435 (100,0 %)		Verstorben	176 (86,7 %)	203 (87,5 %)	379 (87,1 %)		Abbruch durch Patienten	23 (11,3 %)	23 (9,9 %)	46 (10,6 %)		Lost-to-Follow-up	2 (1,0 %)	4 (1,7 %)	6 (1,4 %)		Nichteinhaltung des Protokolls	1 (0,5 %)	1 (0,4 %)	2 (0,5 %)		Fehlende Compliance	0	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)		Weitere	1 (0,5 %)	0	1 (0,2 %)	
IMpassion130 1. Datenschnitt 17.04.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 451	Placebo + nab-Paclitaxel N = 451	Total N = 902																																															
Studienabbruch	203 (45,0 %)	232 (51,4 %)	435 (48,2 %)																																															
Anzahl Patienten mit Studienabbruch	N = 203	N = 232	435 (100,0 %)																																															
Verstorben	176 (86,7 %)	203 (87,5 %)	379 (87,1 %)																																															
Abbruch durch Patienten	23 (11,3 %)	23 (9,9 %)	46 (10,6 %)																																															
Lost-to-Follow-up	2 (1,0 %)	4 (1,7 %)	6 (1,4 %)																																															
Nichteinhaltung des Protokolls	1 (0,5 %)	1 (0,4 %)	2 (0,5 %)																																															
Fehlende Compliance	0	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)																																															
Weitere	1 (0,5 %)	0	1 (0,2 %)																																															
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>IMpassion130 2. Datenschnitt 02.01.2019</th> <th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 451</th> <th>Placebo + nab-Paclitaxel N = 451</th> <th colspan="2">Total N = 902</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Studienabbruch</td> <td>276 (61,2 %)</td> <td>301 (66,7 %)</td> <td colspan="2">577 (64,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Anzahl Patienten mit Studienabbruch</td> <td>N = 276</td> <td>N = 301</td> <td colspan="2">N = 577</td> </tr> <tr> <td>Verstorben</td> <td>247 (89,5 %)</td> <td>270 (89,7 %)</td> <td colspan="2">517 (89,6 %)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch durch Patienten</td> <td>25 (9,1 %)</td> <td>25 (8,3 %)</td> <td colspan="2">50 (8,7 %)</td> </tr> <tr> <td>Lost-to-Follow-up</td> <td>2 (0,7 %)</td> <td>4 (1,3 %)</td> <td colspan="2">6 (1,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Nichteinhaltung des Protokolls</td> <td>1 (0,4 %)</td> <td>1 (0,3 %)</td> <td colspan="2">2 (0,3 %)</td> </tr> <tr> <td>Fehlende Compliance</td> <td>0</td> <td>1 (0,3 %)</td> <td colspan="2">1 (0,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Weitere</td> <td>1 (0,4 %)</td> <td>0</td> <td colspan="2">1 (0,2 %)</td> </tr> </tbody> </table>				IMpassion130 2. Datenschnitt 02.01.2019	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 451	Placebo + nab-Paclitaxel N = 451	Total N = 902		Studienabbruch	276 (61,2 %)	301 (66,7 %)	577 (64,0 %)		Anzahl Patienten mit Studienabbruch	N = 276	N = 301	N = 577		Verstorben	247 (89,5 %)	270 (89,7 %)	517 (89,6 %)		Abbruch durch Patienten	25 (9,1 %)	25 (8,3 %)	50 (8,7 %)		Lost-to-Follow-up	2 (0,7 %)	4 (1,3 %)	6 (1,0 %)		Nichteinhaltung des Protokolls	1 (0,4 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)		Fehlende Compliance	0	1 (0,3 %)	1 (0,2 %)		Weitere	1 (0,4 %)	0	1 (0,2 %)	
IMpassion130 2. Datenschnitt 02.01.2019	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 451	Placebo + nab-Paclitaxel N = 451	Total N = 902																																															
Studienabbruch	276 (61,2 %)	301 (66,7 %)	577 (64,0 %)																																															
Anzahl Patienten mit Studienabbruch	N = 276	N = 301	N = 577																																															
Verstorben	247 (89,5 %)	270 (89,7 %)	517 (89,6 %)																																															
Abbruch durch Patienten	25 (9,1 %)	25 (8,3 %)	50 (8,7 %)																																															
Lost-to-Follow-up	2 (0,7 %)	4 (1,3 %)	6 (1,0 %)																																															
Nichteinhaltung des Protokolls	1 (0,4 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)																																															
Fehlende Compliance	0	1 (0,3 %)	1 (0,2 %)																																															
Weitere	1 (0,4 %)	0	1 (0,2 %)																																															
		<p>PD-L1 IC+ Population</p> <p>Absetzen der Behandlung</p> <p><u>Absetzen des verblindeten Studienmedikaments (Placebo/Atezolizumab)</u></p> <p>Zum 1. Datenschnitt (17.04.2018) hatten in der Zulassungspopulation der PD-L1 IC+ Patienten unter Placebo + nab-Paclitaxel (88,0 %) und unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel (81,1 %) ähnlich viele Patienten Atezolizumab/Placebo abgesetzt. Häufigste Ursache war in beiden Armen das Fortschreiten der Erkrankung, welches im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm mit 85,2 % ähnlich häufig auftrat wie im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (83,3 %). Als zweithäufigster Grund wurde unter Placebo + nab-Paclitaxel eine Verschlechterung der Symptomatik genannt (8,0 %) sowie unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel das Auftreten von UE (8,0 %).</p> <p>Von den dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm zugewiesenen Patienten wurden 10 Patienten im Zuge einer radiologischen Krankheitsprogression entblindet und erhielten Atezolizumab unverblindet, um einer möglichen Pseudoprogredion Rechnung zu tragen. Alle Patienten brachen die unverblindete Behandlung ab. Der häufigste Grund für das Absetzen des unverblindeten Atezolizumab war die Krankheitsprogression.</p>																																																

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																								
		<p>Zum 2. Datenschnitt (02.01.2019) hatten in der Zulassungspopulation der PD-L1 IC+ Patienten unter Placebo + nab-Paclitaxel (99,5 %) mehr Patienten als unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel (87,0 %) Atezolizumab/Placebo abgesetzt. Häufigste Ursache war in beiden Armen das Fortschreiten der Erkrankung, welches im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm mit 78,1 % ähnlich häufig auftrat wie im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (82,6 %). Als zweithäufigster Grund wurden unter Placebo + nab-Paclitaxel „weitere“ Gründe (8,7 %) sowie unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel das Auftreten von UE (8,7 %) genannt.</p>																																																								
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>IMpassion130 1. Datenschnitt 17.04.2018</th> <th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th> <th>Placebo + nab-Paclitaxel N = 184</th> <th>Total N = 369</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Behandlungsstatus</i></td> <td>183 (98,9 %)</td> <td>183 (99,5 %)</td> <td>366 (99,2 %)</td> </tr> <tr> <td> Behandlung abgebrochen</td> <td>150 (81,1 %)</td> <td>162 (88,0 %)</td> <td>312 (84,6 %)</td> </tr> <tr> <td> Noch unter Behandlung</td> <td>33 (17,8 %)</td> <td>21 (11,4 %)</td> <td>54 (14,6 %)</td> </tr> <tr> <td>Behandlung abgebrochen</td> <td>N = 150</td> <td>N = 162</td> <td>N = 312</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsprogression</td> <td>125 (83,3 %)</td> <td>138 (85,2 %)</td> <td>263 (84,3 %)</td> </tr> <tr> <td>Verschlechterung der Symptomatik</td> <td>2 (1,3 %)</td> <td>13 (8,0%)</td> <td>15 (4,8 %)</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td>12 (8,0 %)</td> <td>3 (1,9 %)</td> <td>15 (4,8 %)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch durch Patienten</td> <td>6 (4,0 %)</td> <td>3 (1,9 %)</td> <td>9 (2,9 %)</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung des Arztes</td> <td>1 (0,7 %)</td> <td>2 (1,2 %)</td> <td>3 (1,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Verstorben</td> <td>2 (1,3 %)</td> <td>2 (1,2 %)</td> <td>4 (1,3 %)</td> </tr> <tr> <td>Weitere</td> <td>1 (0,7 %)</td> <td>1 (0,6 %)</td> <td>2 (0,6 %)</td> </tr> <tr> <td>Fehlende Compliance</td> <td>1 (0,7 %)</td> <td>0</td> <td>1 (0,3 %)</td> </tr> <tr> <td>Nichteinhaltung des Protokolls</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	IMpassion130 1. Datenschnitt 17.04.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184	Total N = 369	<i>Behandlungsstatus</i>	183 (98,9 %)	183 (99,5 %)	366 (99,2 %)	Behandlung abgebrochen	150 (81,1 %)	162 (88,0 %)	312 (84,6 %)	Noch unter Behandlung	33 (17,8 %)	21 (11,4 %)	54 (14,6 %)	Behandlung abgebrochen	N = 150	N = 162	N = 312	Krankheitsprogression	125 (83,3 %)	138 (85,2 %)	263 (84,3 %)	Verschlechterung der Symptomatik	2 (1,3 %)	13 (8,0%)	15 (4,8 %)	Unerwünschte Ereignisse	12 (8,0 %)	3 (1,9 %)	15 (4,8 %)	Abbruch durch Patienten	6 (4,0 %)	3 (1,9 %)	9 (2,9 %)	Entscheidung des Arztes	1 (0,7 %)	2 (1,2 %)	3 (1,0 %)	Verstorben	2 (1,3 %)	2 (1,2 %)	4 (1,3 %)	Weitere	1 (0,7 %)	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)	Fehlende Compliance	1 (0,7 %)	0	1 (0,3 %)	Nichteinhaltung des Protokolls	0	0	0
IMpassion130 1. Datenschnitt 17.04.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184	Total N = 369																																																							
<i>Behandlungsstatus</i>	183 (98,9 %)	183 (99,5 %)	366 (99,2 %)																																																							
Behandlung abgebrochen	150 (81,1 %)	162 (88,0 %)	312 (84,6 %)																																																							
Noch unter Behandlung	33 (17,8 %)	21 (11,4 %)	54 (14,6 %)																																																							
Behandlung abgebrochen	N = 150	N = 162	N = 312																																																							
Krankheitsprogression	125 (83,3 %)	138 (85,2 %)	263 (84,3 %)																																																							
Verschlechterung der Symptomatik	2 (1,3 %)	13 (8,0%)	15 (4,8 %)																																																							
Unerwünschte Ereignisse	12 (8,0 %)	3 (1,9 %)	15 (4,8 %)																																																							
Abbruch durch Patienten	6 (4,0 %)	3 (1,9 %)	9 (2,9 %)																																																							
Entscheidung des Arztes	1 (0,7 %)	2 (1,2 %)	3 (1,0 %)																																																							
Verstorben	2 (1,3 %)	2 (1,2 %)	4 (1,3 %)																																																							
Weitere	1 (0,7 %)	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)																																																							
Fehlende Compliance	1 (0,7 %)	0	1 (0,3 %)																																																							
Nichteinhaltung des Protokolls	0	0	0																																																							
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>IMpassion130 2. Datenschnitt 02.01.2019</th> <th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th> <th>Placebo + nab-Paclitaxel N = 184</th> <th>Total N = 369</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Behandlungsstatus</i></td> <td>183 (98,9 %)</td> <td>183 (99,5 %)</td> <td>366 (99,2 %)</td> </tr> <tr> <td> Behandlung abgebrochen</td> <td>161 (87,0 %)</td> <td>183 (99,5 %)</td> <td>344 (93,2 %)</td> </tr> <tr> <td> Noch unter Behandlung</td> <td>22 (11,9 %)</td> <td>0</td> <td>22 (6,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Behandlung abgebrochen</td> <td>N = 161</td> <td>N = 183</td> <td>N = 344</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsprogression</td> <td>133 (82,6 %)</td> <td>143 (78,1 %)</td> <td>276 (80,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Verschlechterung der Symptomatik</td> <td>2 (1,2 %)</td> <td>13 (7,1 %)</td> <td>15 (4,4 %)</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td>14 (8,7 %)</td> <td>3 (1,6 %)</td> <td>17 (4,9 %)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch durch Patienten</td> <td>6 (3,7 %)</td> <td>4 (2,2 %)</td> <td>10 (2,9 %)</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung des Arztes</td> <td>2 (1,2 %)</td> <td>2 (1,1 %)</td> <td>4 (1,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Verstorben</td> <td>2 (1,2 %)</td> <td>2 (1,1 %)</td> <td>4 (1,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Weitere</td> <td>1 (0,6 %)</td> <td>16 (8,7 %)</td> <td>17 (4,9 %)</td> </tr> </tbody> </table>	IMpassion130 2. Datenschnitt 02.01.2019	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184	Total N = 369	<i>Behandlungsstatus</i>	183 (98,9 %)	183 (99,5 %)	366 (99,2 %)	Behandlung abgebrochen	161 (87,0 %)	183 (99,5 %)	344 (93,2 %)	Noch unter Behandlung	22 (11,9 %)	0	22 (6,0 %)	Behandlung abgebrochen	N = 161	N = 183	N = 344	Krankheitsprogression	133 (82,6 %)	143 (78,1 %)	276 (80,2 %)	Verschlechterung der Symptomatik	2 (1,2 %)	13 (7,1 %)	15 (4,4 %)	Unerwünschte Ereignisse	14 (8,7 %)	3 (1,6 %)	17 (4,9 %)	Abbruch durch Patienten	6 (3,7 %)	4 (2,2 %)	10 (2,9 %)	Entscheidung des Arztes	2 (1,2 %)	2 (1,1 %)	4 (1,2 %)	Verstorben	2 (1,2 %)	2 (1,1 %)	4 (1,2 %)	Weitere	1 (0,6 %)	16 (8,7 %)	17 (4,9 %)								
IMpassion130 2. Datenschnitt 02.01.2019	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184	Total N = 369																																																							
<i>Behandlungsstatus</i>	183 (98,9 %)	183 (99,5 %)	366 (99,2 %)																																																							
Behandlung abgebrochen	161 (87,0 %)	183 (99,5 %)	344 (93,2 %)																																																							
Noch unter Behandlung	22 (11,9 %)	0	22 (6,0 %)																																																							
Behandlung abgebrochen	N = 161	N = 183	N = 344																																																							
Krankheitsprogression	133 (82,6 %)	143 (78,1 %)	276 (80,2 %)																																																							
Verschlechterung der Symptomatik	2 (1,2 %)	13 (7,1 %)	15 (4,4 %)																																																							
Unerwünschte Ereignisse	14 (8,7 %)	3 (1,6 %)	17 (4,9 %)																																																							
Abbruch durch Patienten	6 (3,7 %)	4 (2,2 %)	10 (2,9 %)																																																							
Entscheidung des Arztes	2 (1,2 %)	2 (1,1 %)	4 (1,2 %)																																																							
Verstorben	2 (1,2 %)	2 (1,1 %)	4 (1,2 %)																																																							
Weitere	1 (0,6 %)	16 (8,7 %)	17 (4,9 %)																																																							

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																			
		Fehlende Compliance	1 (0,6 %)	0	1 (0,3 %)																																																
		Nichteinhaltung des Protokolls	0	0	0																																																
		<p><u>Absetzen von nab-Paclitaxel</u></p> <p>Der Anteil der Patienten, die nab-Paclitaxel zum 1. Datenschnitt (17.04.2018) abgesetzt hatten, war im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (92,9 %) ähnlich groß wie im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (87,0 %). Die häufigsten Gründe für das Absetzen waren eine Krankheitsprogression (Placebo + nab-Paclitaxel: 76,0 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 67,1 %) und UE (Placebo + nab-Paclitaxel: 8,2 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 22,4 %).</p> <p>Der Anteil der Patienten, die nab-Paclitaxel zum 2. Datenschnitt (02.01.2019) abgesetzt hatten, war im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (96,2 %) ähnlich groß wie im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (93,5 %). Die häufigsten Gründe für das Absetzen waren eine Krankheitsprogression (Placebo + nab-Paclitaxel: 74,0 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 65,9 %) und UE (Placebo + nab-Paclitaxel: 7,9 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 23,1 %).</p>																																																			
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>IMpassion130 1. Datenschnitt 17.04.2018</th> <th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th> <th>Placebo + nab-Paclitaxel N = 184</th> <th>Total N = 369</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Behandlungsstatus</i></td> <td>183 (98,9 %)</td> <td>183 (99,5 %)</td> <td>366 (99,2 %)</td> </tr> <tr> <td> Behandlung abgebrochen</td> <td>161 (87,0 %)</td> <td>171 (92,9 %)</td> <td>332 (90,0 %)</td> </tr> <tr> <td> Noch unter Behandlung</td> <td>22 (11,9 %)</td> <td>12 (6,5 %)</td> <td>34 (9,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Behandlung abgebrochen</td> <td>N = 161</td> <td>N = 171</td> <td>N = 332</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsprogression</td> <td>108 (67,1 %)</td> <td>130 (76,0 %)</td> <td>238 (71,7 %)</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td>36 (22,4 %)</td> <td>14 (8,2 %)</td> <td>50 (15,1 %)</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung des Arztes</td> <td>6 (3,7 %)</td> <td>8 (4,7 %)</td> <td>14 (4,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Verschlechterung der Symptomatik</td> <td>2 (1,2 %)</td> <td>13 (7,6 %)</td> <td>15 (4,5 %)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch durch Patienten</td> <td>6 (3,7 %)</td> <td>3 (1,8 %)</td> <td>9 (2,7 %)</td> </tr> <tr> <td>Verstorben</td> <td>2 (1,2 %)</td> <td>2 (1,2 %)</td> <td>4 (1,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Weitere</td> <td>1 (0,6 %)</td> <td>1 (0,6 %)</td> <td>2 (0,6 %)</td> </tr> </tbody> </table>				IMpassion130 1. Datenschnitt 17.04.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184	Total N = 369	<i>Behandlungsstatus</i>	183 (98,9 %)	183 (99,5 %)	366 (99,2 %)	Behandlung abgebrochen	161 (87,0 %)	171 (92,9 %)	332 (90,0 %)	Noch unter Behandlung	22 (11,9 %)	12 (6,5 %)	34 (9,2 %)	Behandlung abgebrochen	N = 161	N = 171	N = 332	Krankheitsprogression	108 (67,1 %)	130 (76,0 %)	238 (71,7 %)	Unerwünschte Ereignisse	36 (22,4 %)	14 (8,2 %)	50 (15,1 %)	Entscheidung des Arztes	6 (3,7 %)	8 (4,7 %)	14 (4,2 %)	Verschlechterung der Symptomatik	2 (1,2 %)	13 (7,6 %)	15 (4,5 %)	Abbruch durch Patienten	6 (3,7 %)	3 (1,8 %)	9 (2,7 %)	Verstorben	2 (1,2 %)	2 (1,2 %)	4 (1,2 %)	Weitere	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)
IMpassion130 1. Datenschnitt 17.04.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184	Total N = 369																																																		
<i>Behandlungsstatus</i>	183 (98,9 %)	183 (99,5 %)	366 (99,2 %)																																																		
Behandlung abgebrochen	161 (87,0 %)	171 (92,9 %)	332 (90,0 %)																																																		
Noch unter Behandlung	22 (11,9 %)	12 (6,5 %)	34 (9,2 %)																																																		
Behandlung abgebrochen	N = 161	N = 171	N = 332																																																		
Krankheitsprogression	108 (67,1 %)	130 (76,0 %)	238 (71,7 %)																																																		
Unerwünschte Ereignisse	36 (22,4 %)	14 (8,2 %)	50 (15,1 %)																																																		
Entscheidung des Arztes	6 (3,7 %)	8 (4,7 %)	14 (4,2 %)																																																		
Verschlechterung der Symptomatik	2 (1,2 %)	13 (7,6 %)	15 (4,5 %)																																																		
Abbruch durch Patienten	6 (3,7 %)	3 (1,8 %)	9 (2,7 %)																																																		
Verstorben	2 (1,2 %)	2 (1,2 %)	4 (1,2 %)																																																		
Weitere	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)																																																		
		<p>Daten zum 2. Datenschnitt werden in nachfolgender Tabelle dargestellt.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>IMpassion130 2. Datenschnitt 02.01.2019</th> <th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th> <th>Placebo + nab-Paclitaxel N = 184</th> <th>Total N = 369</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Behandlungsstatus</i></td> <td>183 (98,9 %)</td> <td>183 (99,5 %)</td> <td>366 (99,2 %)</td> </tr> <tr> <td> Behandlung abgebrochen</td> <td>173 (93,5 %)</td> <td>177 (96,2 %)</td> <td>350 (94,9 %)</td> </tr> <tr> <td> Noch unter Behandlung</td> <td>10 (5,4 %)</td> <td>6 (3,3 %)</td> <td>16 (4,3 %)</td> </tr> <tr> <td>Behandlung abgebrochen</td> <td>N = 173</td> <td>N = 177</td> <td>N = 350</td> </tr> </tbody> </table>				IMpassion130 2. Datenschnitt 02.01.2019	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184	Total N = 369	<i>Behandlungsstatus</i>	183 (98,9 %)	183 (99,5 %)	366 (99,2 %)	Behandlung abgebrochen	173 (93,5 %)	177 (96,2 %)	350 (94,9 %)	Noch unter Behandlung	10 (5,4 %)	6 (3,3 %)	16 (4,3 %)	Behandlung abgebrochen	N = 173	N = 177	N = 350																												
IMpassion130 2. Datenschnitt 02.01.2019	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184	Total N = 369																																																		
<i>Behandlungsstatus</i>	183 (98,9 %)	183 (99,5 %)	366 (99,2 %)																																																		
Behandlung abgebrochen	173 (93,5 %)	177 (96,2 %)	350 (94,9 %)																																																		
Noch unter Behandlung	10 (5,4 %)	6 (3,3 %)	16 (4,3 %)																																																		
Behandlung abgebrochen	N = 173	N = 177	N = 350																																																		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																			
		Krankheitsprogression	114 (65,9 %)	131 (74,0 %)	245 (70,0 %)																																
		Unerwünschte Ereignisse	40 (23,1 %)	14 (7,9 %)	54 (15,4 %)																																
		Entscheidung des Arztes	8 (4,6 %)	11 (6,2 %)	19 (5,4 %)																																
		Verschlechterung der Symptomatik	2 (1,2 %)	13 (7,3 %)	15 (4,3 %)																																
		Abbruch durch Patienten	6 (3,5 %)	4 (2,3 %)	10 (2,9 %)																																
		Verstorben	2 (1,2 %)	2 (1,1 %)	4 (1,1 %)																																
		Weitere	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)	3 (0,9 %)																																
		<p><u>Abbruch der Studienteilnahme</u></p> <p>Zum 1. Datenschnitt (17.04.2018) hatte ein größerer Anteil der Patienten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm die Studie abgebrochen als im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (54,9 % versus 40,0 %). Hauptgründe waren in beiden Armen Tod (87,1 % unter Placebo + nab-Paclitaxel gegenüber 83,8 % unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel) und Rücktritt des Patienten von der Studienteilnahme (8,9 % unter Placebo + nab-Paclitaxel gegenüber 13,5 % unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel).</p> <p>Darüber hinaus ging der Kontakt zu 4 Patienten (4,0 %) des Placebo + nab-Paclitaxel-Arms und 2 Patienten (2,7 %) des Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arms vor dem Beginn der Nachverfolgung verloren (<i>Lost-to-Follow-up</i>).</p> <p>Zum 2. Datenschnitt (02.01.2019) hatte ein größerer Anteil der Patienten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm die Studie abgebrochen als im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (66,8 % versus 55,1 %). Hauptgründe waren in beiden Armen Tod (88,6 % unter Placebo + nab-Paclitaxel gegenüber 88,2 % unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel) und Rücktritt des Patienten von der Studienteilnahme (8,1 % unter Placebo + nab-Paclitaxel gegenüber 9,8 % unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel).</p> <p>Es kam gegenüber dem 1. Datenschnitt kein Patient hinzu, zu dem der Kontakt verloren ging, der die Studie aufgrund eines Verstoßes gegen das Protokoll, aufgrund von Non-Compliance oder aus weiteren Gründen abbrach.</p>																																			
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>IMpassion130 1. Datenschnitt 17.04.2018</th> <th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th> <th>Placebo + nab-Paclitaxel N = 184</th> <th>Total N = 369</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Studienabbruch</td> <td>74 (40,0 %)</td> <td>101 (54,9 %)</td> <td>175 (47,4 %)</td> </tr> <tr> <td>Anzahl Patienten mit Studienabbruch</td> <td>N = 74</td> <td>N = 101</td> <td>N = 175</td> </tr> <tr> <td>Verstorben</td> <td>62 (83,8 %)</td> <td>88 (87,1 %)</td> <td>150 (85,7 %)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch durch Patienten</td> <td>10 (13,5 %)</td> <td>9 (8,9 %)</td> <td>19 (10,9 %)</td> </tr> <tr> <td>Lost-to-Follow-up</td> <td>2 (2,7 %)</td> <td>4 (4,0 %)</td> <td>6 (3,4 %)</td> </tr> <tr> <td>Nichteinhaltung des Protokolls</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Fehlende Compliance</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	IMpassion130 1. Datenschnitt 17.04.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184	Total N = 369	Studienabbruch	74 (40,0 %)	101 (54,9 %)	175 (47,4 %)	Anzahl Patienten mit Studienabbruch	N = 74	N = 101	N = 175	Verstorben	62 (83,8 %)	88 (87,1 %)	150 (85,7 %)	Abbruch durch Patienten	10 (13,5 %)	9 (8,9 %)	19 (10,9 %)	Lost-to-Follow-up	2 (2,7 %)	4 (4,0 %)	6 (3,4 %)	Nichteinhaltung des Protokolls	0	0	0	Fehlende Compliance	0	0	0			
IMpassion130 1. Datenschnitt 17.04.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184	Total N = 369																																		
Studienabbruch	74 (40,0 %)	101 (54,9 %)	175 (47,4 %)																																		
Anzahl Patienten mit Studienabbruch	N = 74	N = 101	N = 175																																		
Verstorben	62 (83,8 %)	88 (87,1 %)	150 (85,7 %)																																		
Abbruch durch Patienten	10 (13,5 %)	9 (8,9 %)	19 (10,9 %)																																		
Lost-to-Follow-up	2 (2,7 %)	4 (4,0 %)	6 (3,4 %)																																		
Nichteinhaltung des Protokolls	0	0	0																																		
Fehlende Compliance	0	0	0																																		

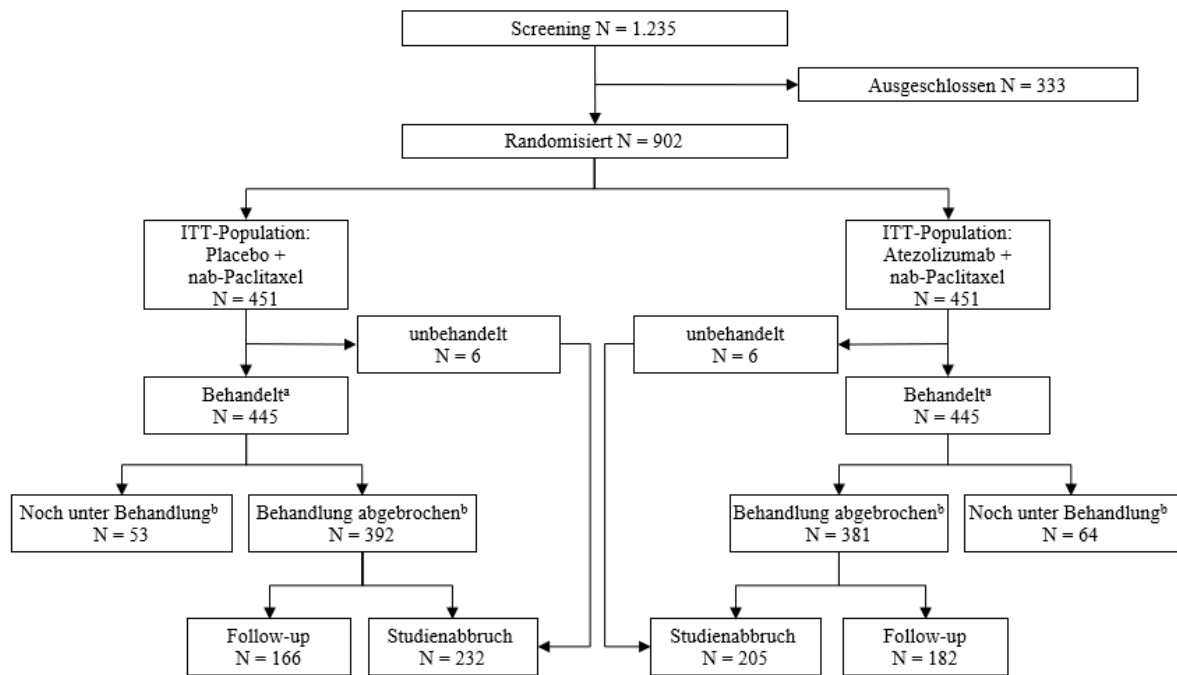
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		Weitere	0	0	0
		IMpassion130 2. Datenschnitt 02.01.2019	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184	Total+ N = 369
		Studienabbruch	102 (55,1 %)	123 (66,8 %)	225 (61,0 %)
		Anzahl Patienten mit Studienabbruch	N = 102	N = 123	N = 225
		Verstorben	90 (88,2 %)	109 (88,6 %)	199 (88,4 %)
		Abbruch durch Patienten	10 (9,8 %)	10 (8,1 %)	20 (8,9 %)
		Lost-to-Follow-up	2 (2,0 %)	4 (3,3 %)	6 (2,7 %)
		Nichteinhaltung des Protokolls	0	0	0
		Fehlende Compliance	0	0	0
		Weitere	0	0	0
14	Aufnahme/ Rekrutierung				
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Randomisierung des ersten Patienten: 23.06.2015 Randomisierung des letzten Patienten: 24.05.2017</p> <p>1. Datenschnitt: 17.04.2018 2. Datenschnitt: 02.01.2019</p> <p>Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer in der Gesamtpopulation im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 13,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 12,5 Monate. In der PD-L1 IC+ Population lag die mediane Nachbeobachtungsdauer bei 13,1 Monaten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und bei 11,8 Monaten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm.</p> <p>Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer in der Gesamtpopulation im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 18,5 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 17,5 Monate. In der PD-L1 IC+ Population lag die mediane Nachbeobachtungsdauer bei 19,4 Monaten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und bei 15,7 Monaten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm.</p>			
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Die Studie läuft noch.</p> <p>Das Studienende war durch das Erreichen der vorab geplanten Zahl von Todesfällen definiert. Dies wurde für etwa 56 Monate nach FPI erwartet (FPI: 23.06.2015).</p>			

a: nach CONSORT 2010.

ADA: Anti-Arzneimittel-Antikörper; AEGT: UE-Gruppenbezeichnung; AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ALT: Alaninaminotransferase; ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AST: Aspartataminotransferase; ATA: Anti-therapeutischer Antikörper; CCOD: Zeitpunkt des Datenschnitts; CD: Cluster of Differentiation; CEP17: Chromosome Enumeration Probe 17; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CR: Vollständiges Ansprechen; CSR: Klinischer Prüfungsbericht; CT: Computertomografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLA-4: Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DOR: Dauer des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
<p>objektiven Ansprechens; EBV: Eppstein-Barr-Virus; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23 ; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; ePRO: Elektronisch erhobener patientenberichteter Endpunkt; ER: Östrogen-Rezeptor; FFPE: Formalin-fixiert Paraffin-eingebettet; FPI: First-Patient-In; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GHS: Allgemeiner Gesundheitszustand; HBc: Hepatitis B Core Antigen; HBsAg: Hepatitis B Surface Antigen; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HIV: Humane Immundefizienz-Virus; HLT: High Level Term; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; i.v.: intravenös; IB: Prüferinformation; iDCC: Unabhängiges Koordinierungszentrum zur Datenüberwachung; iDMC: Unabhängiges Daten-Monitoringkomitee; IHC: Immunhistochemie; IL-2: Interleukin 2; INR: International Normalized Ratio; INV-PFS : PFS gemäß Beurteilung durch Prüfarzt; IPCW: Inverse Probability of Censoring Weighting; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; ISH: In-situ-Hybridisierung; ITT: Intention to Treat; IUP: Intrauterinpassar; IxRS: Interactive Voice/Web Response System; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; LS Mean: Least Squares Mean; LVEF: Linksventrikulären Ejektionsfraktion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MHRA: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; MID: Minimale klinische Differenz; MRT: Magnetresonanztomografie; NCI: National Cancer Institute; NPT: Nicht dem Protokoll entsprechende Therapie; NYHA: New York Heart Association; ORR: Objektive Ansprechrage; OS : Gesamtüberleben; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PD: Pharmakodynamik; PD-1: Programmed Death 1; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1-IC#: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$; PEI: Paul-Ehrlich-Institut; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; PFS : Progressionsfreies Überleben; PgR: Progesteron-Rezeptor; Ph. Eur.: European Pharmacopoeia; PK: Pharmakokinetik; PR: Partielles Ansprechen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; PUVA: Psoralen plus UV-A; q2w: 2-wöchentlich; RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RNA: Ribonukleinsäure; RPSFT: Rank-Preserving Structural Failure Time; RRG: Roche Registration GmbH; SAP: Statistischer Analyseplan; SIA: Systemische Immunaktivierung; SMQ: Standardized MedDRA Queries; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs; TNF: Tumornekrosefaktor; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Normalwerts; USP: United States Pharmacopoeia; ZNS: Zentralnervensystem</p>		

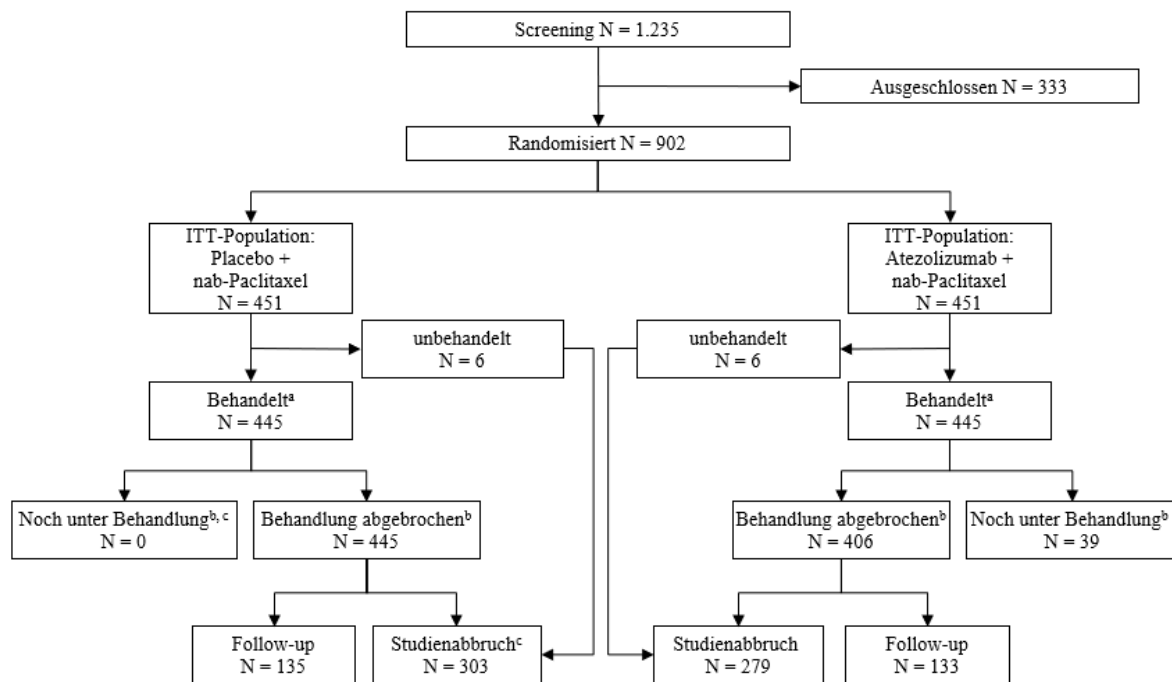
Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



^a Bekamen irgendeine Menge der Studienbehandlung (Placebo, Atezolizumab oder nab-Paclitaxel). Im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm erhielten 7 Patienten fälschlicherweise Atezolizumab. Dies ergibt eine Safety-Population von 438 Patienten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm und 452 Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm

^b Placebo oder Atezolizumab

Abbildung 45: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie IMpassion130, Gesamtpopulation, 1. Datenschnitt vom 17.04.2018



^a Bekamen irgendeine Menge der Studienbehandlung (Placebo, Atezolizumab oder nab-Paclitaxel). Im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm erhielten insgesamt 8 Patienten fälschlicherweise Atezolizumab. Dies ergibt eine Safety-Population von 437 Patienten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm und 453 Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm

^b Placebo oder Atezolizumab

^c 13 Patienten wurden nach Abbruch der Placebo-Behandlung mit nab-Paclitaxel weiterbehandelt

Abbildung 46: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie IMpassion130, Gesamtpopulation, 2. Datenschnitt vom 02.01.2019/FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMpassion130

Studie: IMpassion130**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Primary CSR Study WO29522, (IMpassion130) 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. Report No. 1085705, August 2018.	CSR
Update Clinical Study Report – Study WO29522, (IMpassion130). 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. Second Interim Analysis of Overall Survival. Report No. 1092074, February 2019. Stand: 02.2019. 2019.	CSR Update
90-DAY SAFETY UPDATE FOR TECENTRIQ (ATEZOLIZUMAB) DECEMBER 2018. Study WO29522, (IMpassion130). Stand: 12.2018. 2018.	FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate
Roche. Zusätzliche Analysen der Studie IMpassion130. 2019.	Roche 2019
Schmid, P., Adams, S., Rugo, H. S., Schneeweiss, A., Barrios, C. H. et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. The New England journal of medicine 2018; 379(22): 2108-2121.	Schmid 2018

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Die Studie IMpassion130 ist eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig im Verhältnis 1:1 (permutierte Block-Randomisierung) über ein IxRS System.

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.

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:

Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zentral und unabhängig durch IxRS. Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen liegt der Schwerpunkt der Endpunktauswertung auf TTE-Analysen.

Die Patienten wurden randomisiert der Behandlung mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel oder mit Placebo + nab-Paclitaxel zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein) und PD-L1-Status (IC0 vs. IC1/2/3).

Durch die Stratifizierung nach PD-L1-Status ist sichergestellt, dass auch nach der Reduktion auf die Zulassungspopulation der Patienten mit PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3) eine adäquate Randomisierung besteht.

Die Studie war doppelblind.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung auf Studienebene führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten PD-L1 IC+ Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

OS war ein ko-primärer Endpunkt der Studie. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es werden die Ergebnisse der 2. Analyse (Datenschnitt vom 02.01.2019) sowie ergänzend die Ergebnisse der 1. Analyse (Datenschnitt vom 17.04.2018) dargestellt. Eine weitere Analyse des OS wird geplant ca. 56 Monate nach FPI erfolgen (FPI: 23.06.2015).

Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Vor der Randomisierung wurden die Patienten nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein) und PD-L1-Status (IC0 vs. IC1/2/3) stratifiziert, sodass die Verteilung zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen war. Alle randomisierten Patienten der relevanten Zulassungspopulation (PD-L1 IC+: N = 369) wurden in die Analyse des OS eingeschlossen. Die Analyse des Endpunkts folgte somit dem ITT-Prinzip und die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebenden Patienten wurden adäquat zensiert.

Bei Auftreten einer Progression gemäß RECIST v1.1, bewertet durch den Prüfarzt, oder inakzeptabler Toxizitäten wurde die Studienbehandlung beendet. blieb eine Krankheitsprogression aus, konnten Atezolizumab, nab-Paclitaxel oder Placebo unabhängig voneinander aufgrund von Toxizität abgebrochen werden. Die Möglichkeit der Weiterführung der Therapie mit Atezolizumab im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm nach radiologisch nachgewiesener Progression war ab Protokollversion 5 nicht mehr zulässig. Bis dahin waren 10 Patienten der PD-L1 IC+ Population, die dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm zugewiesen worden waren, im Zuge einer radiologischen Krankheitsprogression entblindet worden und hatten Atezolizumab unverblindet erhalten, um einer möglichen Pseudoprogession Rechnung zu tragen. Alle Patienten brachen die unverblindete Behandlung ab. Der häufigste Grund für das Absetzen war die Krankheitsprogression.

Nach Entblindung der Studie, die nach Empfehlung des iDMC basierend auf den Ergebnissen der Primäranalyse des PFS erfolgt ist (Datenschnitt vom 17.04.2018), war ein Wechsel aus dem Placebo + nab-Paclitaxel-Arm in den Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm erlaubt für Patienten, die noch keine Krankheitsprogression hatten, keine andere systemische Therapie begonnen hatten und die weiterhin gemäß der sicherheitsbezogenen Kriterien für die Studie geeignet waren. [71] Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts am 02.01.2019 war kein Patient der PD-L1 IC+ Population in den Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm gewechselt.

Die Anzahl der Patienten, die eine Folgetherapie erhalten haben, war in beiden Armen ausgeglichen. [76]

Aus allen beschriebenen Aspekten ergibt sich insgesamt keine relevante Verzerrung der Ergebnisse zum OS.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als niedrig bewertet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten PD-L1 IC+ Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Prüfarzt-basierte Auswertung war als ko-primärer Endpunkt der Studie definiert. Die IRC Bewertung des Endpunkts wird als Sensitivitätsanalyse herangezogen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Das PFS war ein ko-primärer Endpunkt der Studie. Der Endpunkt wurde entsprechend RECIST v1.1 nach Eisenhauer et al. (2009) adäquat operationalisiert und beruht auf objektiven Parametern. [15] Das PFS wurde von den Prüfarzten verblindet erhoben. Alle PD-L1 IC+ randomisierten Patienten (N = 369) wurden in die Analyse des PFS eingeschlossen. Die Analyse des Endpunkts folgte somit dem ITT-Prinzip und die Patienten ohne PFS-Ereignis zum Datenschnitt wurden adäquat zensiert. Die IRC-Bewertung des Endpunkts wird als Sensitivitätsanalyse herangezogen.

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Weitere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

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

Endpunkt: Tumoransprechen – Objektive Ansprechräte**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten PD-L1 IC+ Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn wurden in die Analyse einbezogen-entsprechend den Vorgaben der RECIST-Kriterien.

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. Eine Bewertung des Endpunkts durch das IRC wird als Sensitivitätsanalyse zusätzlich dargestellt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Für das Tumoransprechen werden die ORR und die DOR berücksichtigt. Die Endpunkte wurden entsprechend RECIST v1.1 angemessen operationalisiert und durch die Prüferärzte verblindet erhoben. Eine Bewertung des Endpunkts durch das IRC wird als Sensitivitätsanalyse zusätzlich dargestellt.

Für die ORR wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Alle randomisierten PD-L1 IC+ Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn wurden in die Analyse einbezogen.

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die ORR somit als niedrig bewertet.

Endpunkt: Tumoransprechen – Dauer des objektiven Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Dauer des objektiven Ansprechens basiert auf einer nicht randomisierten Teilpopulation der Studie IMpassion130 (PD-L1 IC+ Patienten mit partiellem oder komplettem Ansprechen). Das ITT-Prinzip kann daher bei diesen Analysen nicht umgesetzt werden. Da die Selektion der Patienten vom Tumoransprechen abhängig und somit nicht steuerbar war und die Dauer des objektiven Ansprechens in Zusammenhang mit der objektiven Ansprechrate betrachtet wird, sind die Analysen dennoch valide. Die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzip bei der Dauer des objektiven Ansprechens führt somit nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

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. Eine Bewertung des Endpunkts durch das IRC wird als Sensitivitätsanalyse zusätzlich dargestellt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Für das Tumoransprechen werden die ORR und die DOR berücksichtigt. Die Endpunkte wurden entsprechend RECIST v1.1 angemessen operationalisiert und durch die Prüfarzte verblindet erhoben. Eine

Bewertung des Endpunkts durch das IRC wird als Sensitivitätsanalyse zusätzlich dargestellt.

Die DOR basiert auf einer nicht-randomisierten Teilpopulation der Studie (PD-L1 IC+ Patienten mit CR oder PR). Das ITT-Prinzip ist daher bei diesen Analysen nicht anwendbar. Da die Selektion der Patienten vom Tumoransprechen abhängig und somit nicht steuerbar war und die DOR in Zusammenhang mit der ORR betrachtet wird, sind die Analysen dennoch valide. Die nicht anwendbare Umsetzung des ITT-Prinzips bei der DOR führt somit nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Weitere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die DOR somit als niedrig bewertet.

Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben 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 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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EORTC QLQ-C30 ist für Krebspatienten validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet. [37, 39]

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der PD-L1 IC+ Gesamtpopulation die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-C30 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg

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

hoch. Bis einschließlich Zyklus 20 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70 % (Tabelle 4-36). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (≤ 13 bzw. 7 Patienten). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle Symptomsskalen des EORTC QLQ-C30 als niedrig bewertet.

Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben 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 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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EORTC QLQ-BR23 ist für Brustkrebspatienten validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet. [39, 40]

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der PD-L1 IC+ Gesamtpopulation die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-BR23 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg

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

hoch. Bis einschließlich Zyklus 20 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70 % (Tabelle 4-41). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (≤ 13 bzw. 7 Patienten). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle Symptomsskalen des EORTC QLQ-BR23 als niedrig bewertet.

Endpunkt: Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben 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 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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EQ-5D stellt ein validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Bewertung des Gesundheitszustandes dar, welches in onkologischen Studien häufig zum Einsatz kommt. [41] Die hier verwendete visuelle Analogskala (VAS) ist die Komponente des EQ-5D, auf der die Befragten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) angeben. [78]

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

Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Zyklus 20 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70 % (Tabelle 4-45). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (≤ 13 bzw. 7 Patienten). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben 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 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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EORTC QLQ-C30 ist für Krebspatienten validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet. [37, 39]

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der PD-L1 IC+ Gesamtpopulation die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-C30 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg

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

hoch. Bis einschließlich Zyklus 20 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70 % (Tabelle 4-49). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (≤ 13 bzw. 7 Patienten). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben 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 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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EORTC QLQ-BR23 ist für Brustkrebspatienten validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet. [39, 40]

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der PD-L1 IC+ Gesamtpopulation die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-BR23 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg

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

hoch. Bis einschließlich Zyklus 20 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70 % (Tabelle 4-53). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (≤ 13 bzw. 7 Patienten). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle Skalen des EORTC QLQ-BR23 als niedrig bewertet.

Endpunkt: Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle PD-L1 IC+ Patienten der Safety-Population (alle behandelten Patienten) protokollgemäß in die Auswertung eingeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

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

In die Analyse der Daten zur Verträglichkeit gingen Patienten der Safety-Population ein, d.h. alle

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

Patienten mit mindestens einer Applikation der Studienmedikation in jeglicher Dosierung (Atezolizumab, nab-Paclitaxel oder Placebo). Für diese Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah. Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: 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.*

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

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.

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

- 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.

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

- 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 3 Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse**Gegenüberstellung der Ergebnisse zur Verträglichkeit: 1. Datenschnitt vom 17.04.2018 vs. FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018**

Tabelle 4-84: Gegenüberstellung der Ergebnisse für Patienten mit UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

	1. Datenschnitt vom 17.04.2018		FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018	
IMpassion130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 181	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 181
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Patienten mit UE	185 (100)	177 (97,8)	185 (100)	177 (97,8)
Patienten mit UE Grad 3-4	95 (51,4)	72 (39,8)	97 (52,4)	73 (40,3)
Patienten mit UE Grad 3	91 (49,2)	69 (38,1)	96 (51,9)	70 (38,7)
Patienten mit UE Grad 4	13 (7,0)	8 (4,4)	11 (5,9)	9 (5,0)
Patienten mit UE Grad 5	2 (1,1)	1 (0,6)	2 (1,1)	1 (0,6)
Patienten mit SUE	42 (22,7)	31 (17,1)	43 (23,2)	31 (17,1)
Patienten mit Behandlungs- abbruch wegen UE	37 (20)	14 (7,7)	37 (20,0)	13 (7,2)
a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell b: Log-Rank Test				
FDA: Food and Drug Administration; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; N: Anzahl Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Patienten mit spezifischen unerwünschten Ereignissen***Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 3-4 nach Preferred Terms***

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Patienten mit UE Grad 3-4, die bei $\geq 2\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

IMpassion130 FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018		Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 181	Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab- Paclitaxel
SOC	PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95 %-KI]^a p-Wert^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	5/185 (2,7)	6/181 (3,3)	0,68 [0,21; 2,25] 0,5262
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	6/185 (3,2)	4/181 (2,2)	1,36 [0,38; 4,85] 0,6304
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie	4/185 (2,2)	1/181 (0,6)	3,91 [0,44; 34,99] 0,1877
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	14/185 (7,6)	16/181 (8,8)	0,76 [0,37; 1,57] 0,4588
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	4/185 (2,2)	2/181 (1,1)	1,42 [0,26; 7,95] 0,6858
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie	11/185 (5,9)	3/181 (1,7)	3,07 [0,85; 11,03] 0,0709
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie	5/185 (2,7)	1/181 (0,6)	3,86 [0,45; 33,17] 0,1848
Erkrankungen des Nervensystems	Polyneuropathie	4/185 (2,2)	2/181 (1,1)	1,46 [0,27; 7,99] 0,6618
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	2/185 (1,1)	5/181 (2,8)	0,32 [0,06; 1,67] 0,1550
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	4/185 (2,2)	1/181 (0,6)	3,67 [0,41; 32,86] 0,2131
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	7/185 (3,8)	2/181 (1,1)	2,76 [0,57; 13,35] 0,1885
Untersuchungen	Neutrophilenzahl erniedrigt	11/185 (5,9)	8/181 (4,4)	1,22 [0,49; 3,04] 0,6704

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

IMpassion130		Atezolizumab	Placebo	Behandlungseffekt
FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018		+ nab-Paclitaxel	+ nab-Paclitaxel	Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel
		N = 185	N = 181	
SOC	PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95 %-KI]^a p-Wert^b
a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell				
b: Log-Rank Test				
FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; N: Anzahl Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach Preferred Terms

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Patienten mit SUE, die bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

IMpassion130 FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018		Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 181	Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab- Paclitaxel
SOC	PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95 %-KI]^a, p-Wert^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe (Atemnot)	2/185 (1,1)	1/181 (0,6)	1,73 [0,16; 19,12] 0,6509
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Lungenembolie	3/185 (1,6)	1/181 (0,6)	2,08 [0,21; 20,36] 0,5197
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pleuraerguss	2/185 (1,1)	2/181 (1,1)	0,95 [0,13; 6,73] 0,9572
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie	2/185 (1,1)	1/181 (0,6)	1,53 [0,14; 17,01] 0,7273
Herzerkrankungen	Herzinsuffizienz	0/185 (0)	2/181 (1,1)	< 0,001 [0; NE] 0,1116
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Erysipel (Wundrose)	0/185 (0)	2/181 (1,1)	< 0,001 [0; NE] 0,096
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie	2/185 (1,1)	4/181 (2,2)	0,40 [0,07; 2,17] 0,2679
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Knochenschmerzen	2/185 (1,1)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,1632
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Dehydration	2/185 (1,1)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,2159
a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell				
b: Log-Rank Test				
FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; N: Anzahl Patienten; NE: Nicht bestimmbar; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 %; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis				

Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses nach Preferred Terms

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Patienten mit UE, die in mindestens einem Behandlungsarm zum Behandlungsabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

IMpassion130 FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018		Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 181	Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab- Paclitaxel
SOC	PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95 %-KI]^a, p-Wert^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	2/185 (1,1)	4/181 (2,2)	0,44 [0,08; 2,41] 0,3294
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,5127
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schleimhaut- entzündung	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,4220
Endokrine Erkrankungen	Akute Nebennierenrinden- insuffizienz	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,4133
Endokrine Erkrankungen	Syndrom der inadäquaten ADH- Sekretion	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,4491
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	Pharyngitis (Rachenentzündung)	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,4254
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ekzem	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,3998
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Schmerzhaftigkeit Nagelbett	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,4161
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Nagelverfärbung	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,3998
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Akute Nierenschädigung	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,4023
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnwegsschmerzen	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,4297
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	0/185 (0)	1/181 (0,6)	< 0,001 [0; NE] 0,2488
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen Unterbauch	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,4181

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

IMpassion130 FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018		Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 181	Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab- Paclitaxel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis (Mundkatarrh)	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,4254
Erkrankungen des Nervensystems	Gleichgewichts- störungen	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,4161
Erkrankungen des Nervensystems	Neurotoxizität	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,3240
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesie	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,3226
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie	12/185 (6,5)	3/181 (1,7)	3,32 [0,93; 11,79] 0,0495 ^c
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie	6/185 (3,2)	4/181 (2,2)	1,18 [0,33; 4,20] 0,7996
Erkrankungen des Nervensystems	Polyneuropathie	2/185 (1,1)	1/181 (0,6)	1,54 [0,14; 17,08] 0,7211
Infektionen und Parasitäre Erkrankungen	Hautinfektion	0/185 (0)	1/181 (0,6)	< 0,001 [0; NE] 0,2590
Infektionen und Parasitäre Erkrankungen	Pneumonie	0/185 (0)	1/181 (0,6)	< 0,001 [0; NE] 0,2129
Leber- und Gallenerkrankungen	Lebertoxizität	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,4459
Psychiatrische Erkrankungen	Angst	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,3271
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,4509
Untersuchungen	Erhöhte Alanin- Aminotransferase (ALT)	0/185 (0)	1/181 (0,6)	< 0,001 [0; NE] 0,3120
Untersuchungen	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,4023
Untersuchungen	Erhöhte Aspartat- Aminotransferase (AST)	1/185 (0,5)	1/181 (0,6)	0,83 [0,05; 13,37] 0,8943
Untersuchungen	Erhöhte γ -Glutamyltrans- ferase	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,3213
Untersuchungen	Kreatinin im Blut erhöht	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,3623
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Oberschenkel- fraktur	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,4592

IMpassion130 FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 181	Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab- Paclitaxel
<p>a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell b: Log-Rank Test c: Maßgeblich für die Beurteilung der Ergebnisse ist das Konfidenzintervall des HR</p> <p>ADH: Antidiuretisches Hormon; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; N: Anzahl Patienten; NE: Nicht bestimmbar; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 %; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Patienten mit UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

IMpassion130 FDA 3-Monate- Sicherheitsupdate vom 03.09.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 181	Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95 %-KI]^a, p-Wert^b
Patienten mit AESI	107/185 (57,8)	66/181 (36,5)	1,63 [1,20; 2,22] 0,0017
Patienten mit AESI Grad 3-4	10/185 (5,4)	7/181 (3,9)	1,20 [0,46; 3,17] 0,7095
Patienten mit sAESI	3/185 (1,6)	3/181 (1,7)	0,80 [0,16; 3,96] 0,7784
Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund AESI	5/185 (2,7)	1/181 (0,6)	3,86 [0,45; 33,25] 0,1851
a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell b: Log-Rank Test			
AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sAESI: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; UE: Unerwünschtes Ereignis			

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Patienten mit UE von speziellem Interesse nach medizinischem Konzept aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

IMpassion130 FDA 3-Monate- Sicherheitsupdate vom 03.09.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 181	Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95 %-KI]^a, p-Wert^b
Autoimmunhämolytische Anämie	0/185 (0)	0/181 (0)	NE [NE; NE] NE
Immunvermittelte Hepatitis (Diagnose und Laborauffälligkeiten)	21/185 (11,4)	18/181 (9,9)	1,00 [0,53; 1,89] 0,9952
Immunvermittelte Hepatitis (Diagnose)	4/185 (2,2)	2/181 (1,1)	1,65 [0,30; 9,05] 0,5605
Immunvermittelte Hepatitis (Laborauffälligkeiten)	17/185 (9,2)	17/181 (9,4)	0,86 [0,44; 1,69] 0,6616
Immunvermittelte Hyperthyreose	6/185 (3,2)	1/181 (0,6)	5,53 [0,67; 46,02] 0,0748
Immunvermittelte Hypothyreose	40/185 (21,6)	6/181 (3,3)	5,90 [2,50; 13,94] < 0,001
Immunvermittelte Kolitis	2/185 (1,1)	1/181 (0,6)	1,19 [0,11; 13,12] 0,8892
Immunvermittelte kutane Reaktion	0/185 (0)	1/181 (0,6)	<0,001 [0; NE] 0,2700
Immunvermittelte Meningitis	5/185 (2,7)	1/181 (0,6)	4,53 [0,53; 38,82] 0,1302
Immunvermittelte Meningoenzephalitis	5/185 (2,7)	1/181 (0,6)	4,53 [0,53; 38,82] 0,1302
Immunvermittelte Myositis	0/185 (0)	1/181 (0,6)	<0,001 [0; NE] 0,3106
Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz	3/185 (1,6)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,1544
Immunvermittelte Nephritis	0/185 (0)	0/181 (0)	NE [NE; NE] NE
Immunvermittelte Pankreatitis	2/185 (1,1)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,2053
Immunvermittelte Pneumonitis	4/185 (2,2)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,0709
Immunvermittelte Thyreoiditis	3/185 (1,6)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,1720
Immunvermittelte toxische Augenentzündung	1/185 (0,5)	1/181 (0,6)	0,77 [0,05; 12,37] 0,8548
Immunvermittelte Vaskulitis	0/185 (0)	1/181 (0,6)	<0,001 [0; NE] 0,3106
Immunvermittelter Ausschlag	69/185 (37,3)	46/181 (25,4)	1,41 [0,97; 2,06] 0,0691

IMpassion130 FDA 3-Monate- Sicherheitsupdate vom 03.09.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 181	Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95 %-KI]^a, p-Wert^b
Immunvermittelter Diabetes mellitus	0/185 (0)	1/181 (0,6)	< 0,001 [0; NE] 0,2465
Infusionsbedingte Reaktion	4/185 (2,2)	4/181 (2,2)	0,91 [0,23; 3,65] 0,8896
Rhabdomyolyse	0/185 (0)	0/181 (0)	NE [NE; NE] NE
Systemische Immunaktivierung	1/185 (0,5)	0/181 (0)	NE [0; NE] 0,3274
a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell b: Log-Rank Test			
FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; N : Anzahl Patienten; NE: Nicht bestimmbar; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 4-90: Patienten mit immunvermittelter Hypothyreose nach Graden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

IMpassion130 FDA 3-Monate- Sicherheitsupdate 03.09.2018	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 181
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Alle Grade	40 (21,6)	6 (3,3)
Grad 1	20 (10,8)	5 (2,8)
Grad 2	20 (10,8)	1 (0,6)
FDA: Food and Drug Administration; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		