

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atezolizumab (Tecentriq®)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1 Expression $\geq 5\%$ aufweisen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	27
4.2.1 Fragestellung.....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	29
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	39
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	46
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	55
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	56
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	63
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	63
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	65
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	68
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	70
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	72
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	73
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	74
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	76
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	77
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	78
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	78

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	78
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	78
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	79
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	79
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	81
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	82
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	82
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	82
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	83
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	83
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	84
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	85
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	85
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	86
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	87
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	92
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	95
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	95
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	118
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	121
4.3.2.3.3.1	Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	122
4.3.2.3.3.2	Endpunkt Objektive Ansprechrate bewertet durch das IRF – weitere Untersuchungen	129
4.3.2.3.3.3	Endpunkt Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen	138
4.3.2.3.3.4	Endpunkt Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	144
4.3.2.3.3.5	Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	148
4.3.2.3.3.6	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	187
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	188
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	191
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	191
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	196
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	203
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	203
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	203
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	204
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	205
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	205
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	207

4.7 Referenzliste.....	208
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	220
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	233
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	240
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	242
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	594
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	635

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach Studien mit Atezolizumab (randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT), nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen)	18
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT Carboplatin und Gemcitabin	20
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT Carboplatin und Gemcitabin	36
Tabelle 4-6: Verteilung der SGB V definierten Subgruppen.....	57
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	75
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	79
Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	79
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	80
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	80
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	81
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	83
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	83
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	84
Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche – Weitere Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem	92
Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-31: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem	93
Tabelle 4-32: Studienpool – Weitere Untersuchungen	94
Tabelle 4-33 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	96
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	102
Tabelle 4-36: Datenschnitte in Studie IMvigor210.....	109
Tabelle 4-37 Vergleich der Patientencharakteristika zwischen den Patienten der Studie IMvigor210 und den Patienten der Carbo/Gem Vergleichsstudien	115
Tabelle 4-38: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien auf Studienebene – weitere Untersuchungen	118
Tabelle 4-39: Matrix der verfügbaren Endpunkte in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	121
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts OS – weitere Untersuchungen	122
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt OS – weitere Untersuchungen.....	123

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkt OS aus IMvigor210 Gesamtpopulation sowie IC2/3 Population	125
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt OS aus Carbo/Gem-Vergleichsstudien	126
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Objektive Ansprechrate (IRF) – weitere Untersuchungen.....	129
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen.....	133
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrate (IRF) gemäß RECIST v1.1 aus IMvigor210 Gesamtpopulation sowie IC2/3 Population	134
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Komplettes Ansprechen (CR) (IRF) aus IMvigor210 Gesamtpopulation sowie IC2/3 Population.....	135
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Partielles Ansprechen (PR) (IRF) aus IMvigor210 Gesamtpopulation sowie IC2/3 Population.....	135
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrate (INV) gemäß RECIST v1.1 aus IMvigor210 Gesamtpopulation sowie IC2/3 Population	136
Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts DOR.....	138
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt DOR – weitere Untersuchungen.....	138
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt DOR (IRF) aus IMvigor210 Gesamtpopulation sowie IC2/3 Population	140
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt DOR (INV) aus IMvigor210 Gesamtpopulation sowie IC2/3 Population	142
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts PFS – weitere Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PFS – weitere Untersuchungen.....	145
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt PFS (IRF) nach RECIST v1.1 aus IMvigor210 Gesamtpopulation sowie IC2/3 Population.....	146
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt PFS (INV) nach RECIST v1.1 aus IMvigor210 Gesamtpopulation sowie IC2/3 Population.....	147
Tabelle 4-58 Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte	148
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	150
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE jeglichen Grades aus Kohorte 1, IMvigor210	152
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt UE des Grades ≥ 3 aus Kohorte 1, IMvigor210	152
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit SUE aus Kohorte 1, IMvigor210	154
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE) aus Kohorte 1, IMvigor210	154
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE von speziellem Interesse aus Kohorte 1, IMvigor210	155

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, des Gastrointestinaltrakts und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – weitere Untersuchungen	157
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE aus den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Untersuchungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Endokrine Erkrankungen.....	159
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen – weitere Untersuchungen	160
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Gefäßerkrankungen– weitere Untersuchungen	161
Tabelle 4-69: Theoretische Inzidenzen aus IMvigor210, die im Vergleich mit Ergebnissen aus Bellmunt 2001 zu nicht signifikanten Unterschieden führen	165
Tabelle 4-70: Zusammenfassung der Ergebnisse für Endpunkt 1-Jahres-Überleben aus nicht-adjustierten indirekten Vergleichen – weitere Untersuchungen	189
Tabelle 4-71: Zusammenfassung der Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit aus nicht-adjustierten indirekten Vergleichen – weitere Untersuchungen	190
Tabelle 4-72: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene im historischen Vergleich (Wahrscheinlichkeit für alle Endpunkte: „Anhaltspunkt“)	199
Tabelle 4-73: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	203
Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMvigor210.....	595
Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bamias 2007	615
Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bellmunt 2001	619
Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Carles 2000.....	623
Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie De Santis 2012.....	627
Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Linardou 2004	631
Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMvigor210	636

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Gesamtüberleben der Patienten mit Tumoren ohne (IC0), mit geringer (IC1) und mit starker (IC2/3) Expression von PD-L1 auf Immunzellen im Tumor-Mikromilieu (Datenschnitt vom 12. Juli 2017)	47
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	76
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab.....	89
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem.....	91
Abbildung 7: Geplantes Design der IMvigor210-Studie	105
Abbildung 8: Historische Vergleiche für Endpunkt OS (DCO IMvigor210: 12. Juli 2017) .	127
Abbildung 9: Historische Vergleiche für 1-Jahres-Überlebensrate (DCO IMvigor210: 12. Juli 2017).....	128
Abbildung 10: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Behandlungsabbruch wegen UE“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	166
Abbildung 11: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Grad 5 UE“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	166
Abbildung 12: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Alopezie, Grad 1-2“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)	167
Abbildung 13: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „ALT erhöht, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	168
Abbildung 14: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Anämie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)	169
Abbildung 15: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Asthenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)	169
Abbildung 16: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Diarrhoe, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)	170
Abbildung 17: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Erbrechen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	171
Abbildung 18: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Ermüdung, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	171
Abbildung 19: Analyse für den Endpunkt Verträglichkeit: „Febrile Neutropenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	172

Abbildung 20: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Fieber, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)	172
Abbildung 21: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Granulozytopenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	173
Abbildung 22: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Hämaturie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	174
Abbildung 23: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Hypertonus, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	174
Abbildung 24: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Infektionen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	175
Abbildung 25: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Kreatinin erhöht, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	175
Abbildung 26: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Lebertoxizität, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	176
Abbildung 27: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Lethargie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)	176
Abbildung 28: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Leukopenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	177
Abbildung 29: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Neurotoxizität, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	178
Abbildung 30: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Neutropenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	179
Abbildung 31: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „neutropenische Sepsis, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	180
Abbildung 32: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Nierenversagen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	180
Abbildung 33: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Obstipation, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	181
Abbildung 34: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Ödeme, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)	181
Abbildung 35: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Periphere Neuropathie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	182
Abbildung 36: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Schleimhautentzündung, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)	182
Abbildung 37: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Schmerzen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	183
Abbildung 38: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Thrombozytopenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	184
Abbildung 39: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Übelkeit, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)	185

Abbildung 40: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Überempfindlichkeit, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017).....	186
Abbildung 41: Zeitraum des Patienteneinschlusses (Kohorte 1)	193
Abbildung 42: Patientenfluss der Kohorte 1 der Studie IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015)	614
Abbildung 43: Patientenfluss der Studie Bamias 2007	618
Abbildung 44: Patientenfluss der Studie Bellmunt 2001	622
Abbildung 45: Patientenfluss der Studie Carles 2000.....	626
Abbildung 46: Patientenfluss der Studie De Santis 2012	630
Abbildung 47: Patientenfluss der Studie Linardou 2004	634

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	Erstlinienbehandlung
2L	Zweitlinienbehandlung
AEGT	Adverse Events Grouped Terms
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BCG	Bazillus Calmette-Guérin
BL	Baseline
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
Carbo/Gem	Kombinationstherapie mit Carboplatin plus Gemcitabin
CCA	Cochrane Clinical Answers
CD	Cluster of Differentiation
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Controlled Register of Trials
CHO	Chinese Hamster Ovary
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTC	Common Toxicity Criteria
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated protein 4)
dB	Dezibel
DCO	Datenschnitt (Data Cut-off)
DCR	Disease Control Rate
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Abkürzung	Bedeutung
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG	European Society for Medical Oncology
eCRF	Electronic Case Report Form
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FU	Nachverfolgung (Follow-up)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Gemcitabin
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GRADE	Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLT	High Level Terms
HR	Hazard Ratio
i.v.	intravenös
IC	Tumor-infiltrierende Immunzellen (Tumor-infiltrating Immune Cells)
ICH E	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Topic E
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IDMC	Independent data monitoring committee
Ig	Immunglobulin
INN	International Non-proprietary Name
INV	Prüfarzt (Investigator)

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Unabhängige Bewertungseinrichtung (Independent Review Facility)
iRR	inverses relatives Risiko
ITT	Intention To Treat
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
M	männlich
M-CAVI	Methotrexat + Carboplatin + Vinblastin (Kombinationstherapie)
Med.	median
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
N, n	Anzahl der Patienten
NCI	National Cancer Institute
n.e.	not estimable
NNR	Nebennierenrinde
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
NYHA	New York Heart Association
o.g.	oben genannt
OL	Oberes Limit des Konfidenzintervalls
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progressive Disease
PD-1	Programmed Death
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PS	Performance Status
PT	Preferred Term
PT/LLT	Preferred Term/Lowest Level Term

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RNA	Ribonucleic Acid
RR	Relatives Risiko
s.a.	siehe auch
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SAS	Statistical Analysis System
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCC	Übergangszellkarzinom (Transitional Cell Carcinoma)
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs
TTOR	Time to Onset of Response
TTP	Time To Progression
TTP	Thrombotisch-thrombopenische Purpura
UC	Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UL	Unteres Limit des Konfidenzintervalls
VerfO	Verfahrensordnung (des Gemeinsamen Bundesausschusses)
W	weiblich
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Besteht für die Behandlung mit Atezolizumab (Tecentriq®) als Erstlinien-Monotherapie in der zugelassenen Dosierung im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1 Expression $\geq 5\%$ aufweisen, ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Carboplatin plus Gemcitabin (Carbo/Gem)?

Unter dem Begriff „Erstlinientherapie“ wird dabei die erste systemische Arzneimitteltherapie im aufgrund des lokalen Fortschreitens und/oder des Vorliegens von Metastasen als unheilbar angesehenen Tumorstadium verstanden. Eine vorangegangene adjuvante oder neoadjuvante Behandlung mit kurativer Intention wird grundsätzlich nicht als Therapielinie im Sinne dieser Definition angesehen, es sei denn, der Progress tritt nach weniger als 12 Monaten therapiefreiem Intervall auf. In diesem Fall ist die (neo-) adjuvante Therapie retrospektiv als Erstlinienbehandlung anzusehen, da zum Zeitpunkt der Operation mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit bereits okkulte Metastasen oder eine R1-Resektion vorgelegen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Wie in Modul 3 (Abschnitt 3.1) beschrieben, gibt es im vorliegenden Anwendungsgebiet von Atezolizumab keine zVT, die in allen Punkten die Anforderungen des G-BA erfüllt. Die Behandlung mit der Kombination Carbo/Gem wird in allen einschlägigen Leitlinien empfohlen und stellt den internationalen Behandlungsstandard dar. Der G-BA hat im Rahmen einer Beratung empfohlen, Carbo/Gem als zVT zu diskutieren [1, 2] und hat diese zVT bei der ersten Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet ohne Einschränkung nach der PD-L1-Expression akzeptiert [3]. Unter Berücksichtigung der in Modul 3 aufgeführten Gründe wurde Carbo/Gem für das vorliegende Dossier als zVT gewählt.

Veränderte Zulassung

Mit der Entscheidung der Europäischen Kommission vom 2.7.2018 wurde die Erstlinienzulassung von Atezolizumab eingeschränkt auf Patienten, „deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen“ [4]. Wie in Modul 3 dargestellt, erfolgte diese Einschränkung, nachdem ein unabhängiges Komitee (independent data monitoring committee, IDMC) eine Änderung des Studienprotokolls der Phase III-Studie IMvigor130 empfohlen hatte: Das Studienprotokoll wurde dahingehend verändert, dass in den Monotherapie-Arm nur noch Patienten mit einer ausgeprägten PD-L1 Expression (IC2/3) eingeschlossen wurden. Die Daten der Phase III-Studie IMvigor130 bleiben weiterhin verblindet. Aufgrund der Nicht-Verfügbarkeit der Daten der IMvigor130 basiert das vorliegende Dossier auf Daten der IMvigor210, Kohorte 1. OS-Daten aus der Phase III-Studie IMvigor130 werden voraussichtlich erst im Jahr 2020 oder 2021 verfügbar sein.

Daher stehen für die erneute frühe Nutzenbewertung von Atezolizumab im geänderten Anwendungsgebiet ausschließlich die bereits durch den G-BA bewerteten Daten aus der Studie IMvigor210 zur Verfügung. Die Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ (entsprechend IC2/3) werden in den Abschnitten 4.3.2.3.2.1 (Tabelle 4-35 und Tabelle 4-37) und 4.3.2.3.3 dargestellt. Für den historischen (nicht-adjustierten indirekten) Vergleich gegenüber Carbo/Gem sieht Roche aber weiterhin die Gesamtpopulation der Studie IMvigor210 als geeignete Grundlage an, was im Abschnitt 4.2.5.2 begründet wird.

Identifikation von Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel

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

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach Studien mit Atezolizumab (randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT), nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen)

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind, deren Tumoren eine PD-L1 Expression $\geq 5\%$ aufweisen und die keine vorangegangene onkologische Therapie für die metastasierte Erkrankung erhalten haben	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patienten <18 Jahre
Intervention	E2	Atezolizumab gemäß deutschem Zulassungsstatus im Indikationsgebiet UC	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung des Wirkstoffs
Endpunkte	E3	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: Mortalität Morbidität Lebensqualität Verträglichkeit	A3	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E4	Randomisierte und nicht-randomisierte prospektive klinische Studien	A4	Retrospektive klinische Studien Tierexperimentelle Studien Case Reports/Fallserien Präklinische Studien
Publikationstyp	E5	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A5	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Review Artikel Conference Abstracts, Poster, Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind
Sprache	E6	D, E, FR, SP, IT	A6	Andere Sprachen
Studiendauer	E7	Keine Einschränkung		

Bei der Recherche für Atezolizumab zeigte sich, dass die bestverfügbare Evidenz derzeit auf der Kohorte 1 der interventionellen, prospektiv geplanten einarmigen Studie IMvigor210 (NCT02951767) beruht. Diese beinhaltet auch Daten in der Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ (entsprechend IC2/3).

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im gegenständlichen Anwendungsgebiet auf Basis eines historischen (nicht-adjustierten

indirekten) Vergleichs dieser Studie mit prospektiven klinischen Studien, in denen die Kombinationsbehandlung mit Carbo/Gem eingesetzt wurde. Die zum Vergleich verfügbaren Studien zur Behandlung mit Carbo/Gem wurden ausnahmslos vor der Verfügbarkeit der PD-L1-Testung durchgeführt; es gibt daher keine Möglichkeit, die Populationen dieser Studien auf das geänderte Anwendungsgebiet, das im vorliegenden Nutzendossier behandelt wird, einzuschränken. Dies ist aber auch nicht erforderlich, da es weder pharmakologisch plausible Wechselwirkungen zwischen der Wirkung der zytotoxischen Chemotherapie mit Carbo/Gem und der Expression eines Oberflächenmerkmals auf Immunzellen noch entsprechende empirische Hinweise gibt (siehe Modul 3A). Da insbesondere der PD-L1-Status in der IMvigor210 keinen systematischen Einfluss auf die Ergebnisse hatte (siehe auch Abbildung 1) und unter dem Aspekt der völlig fehlenden Daten zur PD-L1-Expression in den zum Vergleich herangezogenen Studien zur Chemotherapie mit Carbo/Gem, ist Roche daher weiterhin der Auffassung, dass die Gesamtpopulation der Studie IMvigor210 die adäquate Grundlage des historischen Vergleichs ist.

Der Vergleich wurde auf Basis der Endpunktkategorien Mortalität und Verträglichkeit durchgeführt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) wurde das mediane OS der Patienten im Anwendungsgebiet aus allen relevanten Studien extrahiert und einzeln dem medianen OS der IMvigor210 gegenübergestellt. Zusätzlich wurden Hazard Ratios auf Basis des Quotienten der medianen Gesamtüberleben geschätzt. Des Weiteren wurden für jede Studie aus der Stichprobengröße (n) und den Events an Todesfällen 1-Jahres-Überlebensraten berechnet und ein relatives Risiko auf Basis der gepoolten Events und Stichprobengrößen aller Studien gegenüber den Daten der IMvigor210 geschätzt. Für die Endpunktkategorie Verträglichkeit wurden alle verfügbaren Events von unerwünschten Ereignissen (UE) aus den relevanten Studien extrahiert und mit derselben Methodik wie bei den 1-Jahres-Überlebensraten relative Risiken für jedes UE geschätzt.

Ein-/Ausschlusskriterien zur Identifizierung von Carbo/Gem-Studien für den historischen (nicht-adjustierten indirekten) Vergleich und Selektion der relevanten Evidenz

Zur Identifikation von Untersuchungen, die sich potenziell für einen historischen Vergleich eignen, wurden eine weitere bibliografische Recherche und eine Suche in Studienregistern nach relevanten Untersuchungen zur zVT im Anwendungsgebiet durchgeführt. Die Selektion der für die Bewertung relevanten Evidenz zu den zVTs erfolgte wieder durch zwei Reviewer unabhängig voneinander, entsprechend der in Tabelle 4-2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien. Wenn die Recherche – wie in der Zulassung – nach der PD-L1-Expression eingeschränkt würde, dann wären keine Treffer zu erwarten, da die Testung zum Zeitpunkt der Durchführung der Carbo/Gem-Studien noch nicht verfügbar war. Deswegen wurde die Recherche nicht nach der PD-L1-Expression eingeschränkt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT Carboplatin und Gemcitabin

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind und keine vorangegangene onkologische Therapie für die metastasierte Erkrankung erhalten haben	A1	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Karzinome oder Stadien • Patienten <18 Jahre
Intervention	E2	Einsatz der Kombination von Carboplatin mit Gemcitabin gemäß der in anderen Anwendungsgebieten zugelassenen Dosierung	A2	Andere Interventionen
Endpunkte	E3	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit 	A3	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E4	Randomisierte und nicht-randomisierte prospektive klinische Studien	A4	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive klinische Studien • Tierexperimentelle Studien • Case Reports/Fallserien • Präklinische Studien
Publikationstyp	E5	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A5	<ul style="list-style-type: none"> • Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen • Review Artikel • Conference Abstracts, Poster, Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind
Sprache	E6	D, E, FR, SP, IT	A6	Andere Sprachen
Studiendauer	E7	Keine Einschränkung		

Der Studienpool des historischen Vergleichs ist folgendermaßen aufgebaut: Die Ergebnisse der Studie IMvigor210 wurden mit denen von fünf identifizierten prospektiven klinischen Studien verglichen, deren Studienpopulationen mit dem Anwendungsgebiet von Atezolizumab übereinstimmen, d. h. in denen die Patienten explizit nicht für eine Cisplatin-basierte Behandlung in Frage kamen (Bamias et al. 2007 [5]; Bellmunt et al. 2001 [6]; Carles et al. 2000 [7]; De Santis et al. 2012 [8]; Linardou et al. 2004 [9]). In diesen Pool wurden alle Studien aufgenommen, in denen entweder die Konsensuskriterien der Nichteignung für

Cisplatin nach Galsky et al. [10] (Galsky-Kriterium) für den Patienteneinschluss angelegt wurden, die Autoren in den Publikationen ihre Patienten selbst als nicht geeignet für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie definiert hatten (die Begriffe „unfit“ bzw. „ineligible“ für Cisplatin zur Beschreibung des Patientenkollektivs wurden im Text explizit genannt), oder alle Patienten mindestens ein Galsky-Kriterium erfüllten (Galsky-Kriterien: Reduzierter Allgemeinzustand mit ECOG Performance-Status (ECOG-PS) ≥ 2 oder Karnofsky zwischen 60% und 70%; Kreatininclearance < 60 ml/min; audiometrischer Hörverlust CTCAE Grad ≥ 2 ; periphere Neuropathie CTCAE Grad ≥ 2 ; Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III).

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte, Studienprotokolle, Studienregistereinträge, Vollpublikationen und weiteren Analysen entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung.

Für das zu bewertende Arzneimittel liegt im gegenständlichen Anwendungsgebiet derzeit eine einarmige, prospektiv geplante Interventionsstudie vor (IMvigor210). Der Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der zVT wird daher im vorliegenden Dossier über einen historischen Vergleich geführt.

Die Studien für den Vergleich mit der zVT Carbo/Gem wurden in einer systematischen Literaturrecherche identifiziert. Eine der fünf eingeschlossenen Studien ist eine randomisierte kontrollierte Studie. Die restlichen vier Studien sind einarmige prospektiv geplante Interventionsstudien. Für den historischen Vergleich werden folglich nur einzelne Studienarme mit den geeigneten Interventionen herangezogen. Vor diesem Hintergrund sind detaillierte Angaben zu Randomisierung, Fallzahlschätzung, Verblindung etc. in der Anwendung des CONSORT-Statements [11] nicht möglich. Zur Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien werden daher in diesem Fall die Items des TREND-Statements [12] verwendet (siehe Anhang 4-E).

Das Verzerrungspotenzial (in Bezug auf Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung, ergebnisgesteuerte Berichterstattung, sonstige Aspekte) der im Dossier präsentierten RCT wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bewertet. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für die eingeschlossenen nicht-randomisierten Studien erfolgte nicht, da bei diesen Studien grundsätzlich von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden muss. Zur Bewertung der Konsistenz der Therapieeffekte wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens anhand der Studie IMvigor210 zu Atezolizumab lagen die Studienprotokolle sowie die Studienberichte zur Primäranalyse für den Endpunkt ORR (Datenschnitt 14. September 2015 [13]) und Berichte zu weiteren Datenschnitten (5. Mai 2015 [14], 14. März 2016 [15], 4. Juli 2016 [16] und 12. Juli 2017 [17, 18]) sowie eine Publikation (Balar et al. 2017 [19]) vor.

Die Angaben zu den Studien im historischen Vergleich wurden den jeweiligen Publikationen entnommen [5-9].

Folgende Auswertungen lagen für die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab im Anwendungsgebiet vor:

1) Mortalität:

- Darstellung der Ergebnisse zum OS in der Studie IMvigor210.
- Historischer Vergleich der Studie IMvigor210 mit vier der fünf Studien; eine Studie des Pools (Bellmunt et al. 2001 [6]) berichtete keine verwertbaren Daten zum OS.

2) Morbidität:

- Darstellung von objektiver Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), Dauer des Ansprechens (Duration Of Response, DOR) und progressionsfreiem Überleben (Progression Free Survival, PFS) in der Studie IMvigor210.
- Die Endpunkte ORR, DOR und PFS wurden im historischen Vergleich nicht berücksichtigt. Diese Endpunkte beinhalten eine Bewertung von bildgebungsbasierten Befunden durch Prüfer und/oder unabhängige Review-Facilities (IRF) mit evtl. studienspezifischen Adaptionen. Ein Vergleich von Atezolizumab gegenüber der zVT in diesen Endpunkten auf Basis von publizierten Daten ohne Kenntnis der Unterschiede ist nicht adäquat, weil da die Kriterien für die Bewertung der zugrunde liegenden Befunde in den Publikationen nicht hinreichend beschrieben werden. Daher wurde auf die Einbeziehung bildgebungsbasierter Wirksamkeitsendpunkte in den historischen Vergleich verzichtet.

3) Verträglichkeit

- Komplette Darstellung der Verträglichkeitsendpunkte in der Studie IMvigor210, einschließlich der für die Krebsimmuntherapie typischen Nebenwirkungen.

- Historischer Vergleich der Studie IMvigor210 mit den fünf Studien bezüglich aller in mindestens einer der Publikationen berichteten Verträglichkeitsendpunkte.

Eine detaillierte Darstellung der Datenquellen pro Endpunkt befindet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3 (Tabelle 4-39).

Für die Ableitung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet von Atezolizumab wird der Vergleich der Gesamtpopulation der Studie IMvigor210 mit den Studien des historischen Vergleichs als die maßgebliche Analyse angesehen.

Der Zusatznutzen von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der zVT Carbo/Gem stellt sich dabei wie folgt dar:

Gesamtüberleben

Ergebnisse zur Verlängerung des OS aus IMvigor210

In der ursprünglichen Zielpopulation von Atezolizumab (Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie in Frage kommen) wurde eine Verbesserung des OS, wie sie in IMvigor210 gezeigt werden konnte, unter Carbo/Gem bisher noch nicht beobachtet. Das mediane OS lag in der Studie IMvigor210 zum letzten ausgewerteten Datenschnitt in der Gesamtpopulation bei 16,3 Monaten (95% KI: [10,4; 24,5]) bzw. 12,3 Monaten (95% KI: [6,0; n.e.]) bei den IC2/3-Patienten. Das OS in der Gesamtpopulation liegt um ca. 6 Monate (oder 60%) deutlich über Werten, die unter der Chemotherapie mit Carbo/Gem zu erwarten sind [20]. Die Daten zeigen, dass Patienten, die auf die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab ansprechen, nachhaltig von dieser Behandlung profitieren.

Historischer Vergleich mit der zVT Carbo/Gem

Gegenüber den eingeschlossenen Studien lag die Hazard Ratio (HR) zwischen 0,44 (95%-KI: [0,30; 0,65]) und 0,62 (95%-KI [0,31; 1,23]). Der Unterschied war gegenüber zwei der vier eingeschlossenen Studien statistisch signifikant (beide $p < 0,001$). Im Vergleich zur relevantesten und umfangreichsten Studie mit dem höchsten Evidenzgrad (EORTC-Studie 30986 [8]) ergibt sich eine HR von 0,57 (95% KI: [0,43; 0,77], $p = 0,0002$).

Auch die gepoolte Analyse der Landmark 1-Jahres-Überlebensrate unterstützt das deutlich verbesserte OS unter Atezolizumab im historischen Vergleich. Das inverse relative Risiko (iRR) beträgt hier 0,57 (95% KI: [0,45; 0,73]).

Insgesamt ist im historischen Vergleich ein konsistenter Vorteil von Atezolizumab gegenüber Carbo/Gem im Endpunkt Gesamtüberleben zu konstatieren.

Morbidität

Ergebnisse der Morbidität aus IMvigor210

In der Studie IMvigor210 zeigten 23,5% (IRF bewertet) bzw. 26,1% (Prüfarzt bewertet) der Patienten in der Gesamtpopulation bzw. 28,1% (IRF bewertet) bzw. 31,3% (Prüfarzt bewertet) der IC2/3 Patienten ein objektives Ansprechen auf die Behandlung mit Atezolizumab gemäß RECIST v1.1. Dieses Ansprechen war langanhaltend: Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts am 12. Juli 2017 waren noch 67,9% der Patienten der Gesamtpopulation bzw. 66,7% der IC2/3-Patienten in Response, d. h. die mediane DOR war, bei einem unteren Konfidenzintervall von 30,4 Monaten in der Gesamtpopulation und 11,1 Monaten bei den IC2/3-Patienten, noch nicht erreicht.

Historischer Vergleich mit der zVT Carbo/Gem

Die Endpunkte ORR, DOR und PFS wurden im historischen Vergleich nicht berücksichtigt. Diese Endpunkte beinhalten eine Bewertung von bildgebungsbasierten Befunden durch Prüfarzte und/oder unabhängige Review-Facilities (IRF) mit evtl. studienspezifischen Adaptionen. Ein Vergleich von Atezolizumab gegenüber der zVT in diesen Endpunkten auf Basis von publizierten Daten ohne Kenntnis der Unterschiede ist nicht adäquat, da die Kriterien für die Bewertung der zugrunde liegenden Befunde in den Publikationen nicht hinreichend beschrieben werden. Daher wurde auf die Einbeziehung bildgebungsbasierter Wirksamkeitsendpunkte in den historischen Vergleich verzichtet.

Verträglichkeit

Ergebnisse der Verträglichkeit aus IMvigor210

Die in IMvigor210 beobachteten Inzidenzen der Gesamt-UE, SUE, UE \geq Grad 3 und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigen ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil für Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei den IC2/3 Patienten, insbesondere im Vergleich zu einer Chemotherapie wie Carbo/Gem. Weiterhin gab es bezogen auf die Inzidenzen zwischen der Gesamtpopulation und den IC2/3 Patienten keine erkennbaren Unterschiede. Die Inzidenzen entsprechen den für eine Krebsimmuntherapie in dieser Indikation zu erwartenden und den Ergebnissen von Studien zur Anwendung von Atezolizumab in anderen Indikationen [21-24]. UE von speziellem Interesse (AESI), die im Zusammenhang mit der Krebsimmuntherapie stehen, traten in IMvigor210 mit den für eine Krebsimmuntherapie zu erwartenden Inzidenzen auf. Die hier beobachteten Inzidenzen einzelner spezifischer Verträglichkeitsendpunkte entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind vergleichbar mit den bislang durchgeführten randomisierten kontrollierten mehrarmigen Studien wie z.B. der Studie GO28915 (OAK, Indikation NSCLC) und den Erfahrungen im klinischen Routineeinsatz in den zugelassenen Indikationen. In der Kohorte 1 der Studie IMvigor210 sind keine neuen, bislang nicht bekannten Nebenwirkungen aufgetreten. Insgesamt entsprechen die unter der Behandlung mit

Atezolizumab in dieser Studie aufgetretenen UE dem bisher beobachteten guten Verträglichkeitsprofil des Wirkstoffs.

Historischer Vergleich mit der zVT Carbo/Gem

In den berichteten Verträglichkeitsendpunkten zu den UE Grad ≥ 3 fand sich ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie mit Carbo/Gem. Die Behandlung wurde weniger häufig wegen eines UE abgebrochen; aufgrund der bei den Patienten in Therapie mittlerweile sehr langen Beobachtungs- (und Behandlungs-) -dauer war der Unterschied im Gegensatz zum 4. Datenschnitt nicht mehr signifikant. Ausnahmslos alle signifikanten Unterschiede zur Verträglichkeit fielen zugunsten der Atezolizumab-Therapie aus. Klasseneffekte der Chemotherapie auf Zellpopulationen mit hoher Teilungsrate (blutbildendes Knochenmark, Haarwurzeln) waren unter der Krebsimmuntherapie überhaupt nicht zu beobachten. Besonders stark ausgeprägt waren bei diesen Klasseneffekten die Unterschiede bezüglich der Zeichen von Hämatoxizität (Granulozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie); hier lagen jeweils Effekte mit einer Hazard Ratio unter 0,1 bei einem Signifikanzniveau $< 1\%$ vor (= dramatische Effekte gemäß IQWiG Methodenpapier [25]). Für die Anämie fand sich ein sehr deutlicher und signifikanter, aber gemäß der Definition des IQWiG nicht dramatischer Effekt (HR 0,33 [0,14; 0,73], $p < 0,01$). Einen sehr deutlichen, aber statistisch nicht signifikanten Effekt gab es zudem bei der febrilen Neutropenie (HR 0,07 [0,00; 1,16], $p = 0,0631$). Ebenfalls stark ausgeprägt zugunsten von Atezolizumab war der Effekt zu Alopezie mit einer Hazard Ratio von 0,07 bei einem p-Wert von 0,0118.

Insgesamt zeigt auch der historische Vergleich das erheblich bessere Verträglichkeitsprofil der Atezolizumabtherapie gegenüber der Chemotherapie mit Carbo/Gem.

Subgruppenanalysen

Mit Subgruppenanalysen wird überprüft, ob sich der Therapieeffekt in einer Subgruppe vom Therapieeffekt in der Gesamtpopulation unterscheidet. Dies ist nur im Rahmen von kontrollierten Studien möglich. Für die Studien des historischen Vergleichs, der ausschließlich Studienarme gegenüberstellt, liegen für die relevanten Endpunkte dementsprechend keine verwertbaren Subgruppendaten von Atezolizumab im Vergleich zu Carbo/Gem vor. Im vorliegenden Dossier konnten daher für die Analysen des historischen Vergleichs keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Da es sich bei IMvigor210 um eine einarmige Studie handelt, wurden auch hier keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Das in die historischen Vergleiche eingeschlossene Patientenkollektiv ist hinsichtlich demografischer Faktoren, prognostischer Faktoren und der Anwendung der zVT in der gegenständlichen Indikation mit der Versorgungspraxis in Deutschland vergleichbar. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gewährleistet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Studie IMvigor210 deckt das in der Fachinformation angegebene Anwendungsgebiet ab. Als nicht-randomisierte vergleichende Studie erfüllt sie jedoch nicht die Kriterien, um die Anforderungen für die Aussagesicherheitskategorie „Hinweis“ für einen Zusatznutzen zu erfüllen. Aus methodischen Gründen ist daher nur ein „Anhaltspunkt“ für einen Zusatznutzen möglich.

Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der AM-NutzenV ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verringerung von Nebenwirkungen und/oder der Verbesserung der Lebensqualität.

Die Daten aus IMvigor210 zeigen sehr gute Ergebnisse bzgl. des OS von Patienten unter Atezolizumabtherapie, die sich im historischen Vergleich durch deutliche Hinweise auf ein verlängertes OS bestätigen. Dies gilt insbesondere im Vergleich zur Carbo/Gem-Studie mit dem größten Patientenkollektiv (EORTC-Studie 30986 [8]). Insgesamt würden die Ergebnisse zum medianen OS eine Einstufung des Effekts als erheblich erlauben. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Effektschätzung ist ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gerechtfertigt.

Gleichzeitig ist die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab deutlich besser verträglich als die Chemotherapie mit Carbo/Gem, die den gegenwärtigen therapeutischen Standard darstellt. Typische Effekte der Chemotherapie auf Zellpopulationen mit hoher Teilungsrate wie Haarwurzeln und blutbildende Knochenmark kommen nicht vor, und die Krebsimmuntherapie-typischen Nebenwirkungen sind überwiegend leicht und gut kontrollierbar, was sich unter anderem in der signifikant niedrigeren Abbruchrate der Therapie wegen UE manifestiert. Stark bis dramatisch ausgeprägte Effekte im historischen Vergleich bezüglich der Alopezie und der hämatotoxischen Nebenwirkungen erlauben die Ableitung eines nicht quantifizierbaren, jedoch wahrscheinlich erheblichen, klinisch relevanten Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit (Aussagesicherheit: Anhaltspunkt).

In der Gesamtschau ergibt sich für Atezolizumab bei deutlich längerem OS und erheblich besserer Verträglichkeit mit zum Teil dramatischen Effekten gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet ein deutlicher patientenrelevanter Zusatznutzen, der unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Evidenz als **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** einzuschätzen ist.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Besteht für die Behandlung mit Atezolizumab als Erstlinien-Monotherapie in der zugelassenen Dosierung im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1 Expression $\geq 5\%$ aufweisen, ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zu der zVT Carbo/Gem?

Unter dem Begriff „Erstlinientherapie“ wird dabei die erste systemische Arzneimitteltherapie im aufgrund des lokalen Fortschreitens und/oder des Vorliegens von Metastasen als unheilbar angesehenen Tumorstadium verstanden. Eine vorangegangene adjuvante oder neoadjuvante Behandlung mit kurativer Intention wird grundsätzlich nicht als Therapielinie im Sinne dieser Definition angesehen, es sei denn, der Progress tritt nach weniger als 12 Monaten therapiefreiem Intervall auf. In diesem Fall ist die (neo-) adjuvante Therapie retrospektiv als Erstlinienbehandlung anzusehen, da zum Zeitpunkt der Operation mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit bereits okkulte Metastasen oder eine R1-Resektion vorgelegen haben.

Patientenpopulation

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, die noch keine systemische Tumorthherapie im inoperablen (lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten) Setting erhalten haben. Mit der Entscheidung der Europäischen Kommission vom 2.7.2018 wurde die Erstlinienzulassung von Atezolizumab eingeschränkt auf Patienten, „deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen“.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Atezolizumab als Monotherapie gemäß deutschem Zulassungsstatus im Indikationsgebiet UC. Für die Nutzenbewertung werden Studien verwendet, in denen Atezolizumab als Monotherapie gemäß den Angaben in der Fachinformation (1.200 mg, einmal alle drei Wochen intravenös) verabreicht wurde [4].

Vergleichstherapie

Wie in Modul 3 (Abschnitt 3.1) beschrieben, gibt es im vorliegenden Anwendungsgebiet von Atezolizumab keine zVT, die in allen Punkten die Anforderungen des G-BA erfüllt. Die Behandlung mit der Kombination von Carboplatin und Gemcitabin wird in allen einschlägigen Leitlinien empfohlen und stellt den internationalen Behandlungsstandard dar; sie wurde deshalb auch vom G-BA als Möglichkeit genannt und für das vorliegende Dossier als zVT festgelegt.

Endpunkte

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

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

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Kriterien für die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien

Folgende Kriterien wurden beim Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung berücksichtigt:

- Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1 Expression $\geq 5\%$ aufweisen.
 - Bei der Operationalisierung der Untauglichkeit für eine Cisplatin-basierte Behandlung kamen die in der klinischen Literatur überwiegend angewendeten Konsensuskriterien zum Tragen (Galsky Kriterien [10], mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein):
 - Reduzierter Allgemeinzustand mit einem Performance-Status ECOG (WHO) ≥ 2 oder Karnofsky zwischen 60 und 70%
 - Kreatinin-clearance (gemessen oder berechnet) < 60 ml/min
 - ein audiometrischer Hörverlust \geq CTCAE Grad 2
 - eine periphere Neuropathie \geq CTCAE Grad 2
 - Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III
- Intervention: Einsatz des Wirkstoffes Atezolizumab als Monotherapie gemäß deutschem Zulassungsstatus im Indikationsgebiet UC. [4]
- zVT: Einsatz der Wirkstoffe Carbo/Gem (entsprechend G-BA-Beratung 2015-B-129 und Beschluss vom März 2018) [3, 26]

- Patientenrelevante Endpunkte: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen in folgenden Dimensionen Bezug genommen werden:
 - Mortalität
 - Morbidität
 - Lebensqualität
 - Verträglichkeit
- Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studien
- Publikationstyp: Verfügbarkeit von Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern wenn Synopse oder Studienbericht verfügbar, Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen
- Sprache: Es wurden nur Publikationen in folgenden Sprachen berücksichtigt: Deutsch, Englisch, Französisch, Italienisch, Spanisch
- Studiendauer: Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen. Da die Behandlung mit Atezolizumab laut Fachinformation bis zum Verlust des klinischen Nutzens erfolgt, werden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen.

Zur Studienpopulation: Die Definition des „lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms“ wurde als UICC-Stadium IV (T4b/N0/M0, jedes T/N1-3/M0 oder jedes T/jedes N/M1) operationalisiert, um ein möglichst präzises Suchergebnis in Bezug auf die Fragestellung zu liefern. Die vom IQWiG in der Nutzenbewertung zum Dossier für die ursprüngliche Zulassung geäußerte Kritik an dieser Einschränkung in den bibliografischen Recherchen – und im Übrigen auch in der Berechnung der Zielpopulation, s. dort – basierte auf der Auffassung, dass „lokal fortgeschritten oder metastasiert“ auch Patienten im Stadium III und ggf. auch II mit einschließe [27, 28] (siehe S. 24 Nutzenbewertung 1L UC und S. 55 Nutzenbewertung 2L UC). Diese Auffassung ist nicht sachgemäß, da Patienten im Stadium II/III grundsätzlich operabel sind und adjuvant bzw. neoadjuvant behandelt werden [29]. Patienten im Stadium II und III sind also nicht Teil des Anwendungsgebiets.

Dies wird durch die drei beispielhaft vom IQWiG angeführten Studien [30-32] bekräftigt: In den Studien waren jeweils Patienten mit verschiedenen Stadien eingeschlossen, das fortgeschrittenste davon war Stadium T4a NX M0 (=UICC-Stadium III, nicht metastasiert). In keiner der Studien waren Patienten im Stadium IV eingeschlossen, und alle genannten Studien beziehen sich auf die neo-adjuvante Behandlung. Somit ist keine dieser Studien im Anwendungsgebiet relevant.

In Tabelle 4-3 sind die bei der Studienrecherche für das zu bewertenden Arzneimittel angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien im Überblick zusammengefasst:

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC (operationalisiert als UICC-Stadium IV), die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind, deren Tumoren eine PD-L1 Expression $\geq 5\%$ aufweisen und die keine vorangegangene onkologische Therapie für die metastasierte Erkrankung erhalten haben	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patienten <18 Jahre
Intervention	E2	Atezolizumab gemäß deutschem Zulassungsstatus im Indikationsgebiet UC	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung des Wirkstoffs
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Carbo/Gem	A3	Andere Interventionen
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: Mortalität Morbidität Lebensqualität Verträglichkeit	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte Studien	A5	Retrospektive klinische Studien Tierexperimentelle Studien Case Reports/Fallserien Präklinische Studien
Publikationstyp	E6	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A6	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Review Artikel Conference Abstracts, Poster, Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind
Sprache	E7	D, E, FR, SP, IT	A7	Andere Sprachen
Studiendauer	E8	Keine Einschränkung		

Kriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Folgende Kriterien wurden beim Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung berücksichtigt:

- **Patientenpopulation:** Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1 Expression $\geq 5\%$ aufweisen.
 - Bei der Operationalisierung der Untauglichkeit für eine Cisplatin-basierte Behandlung kamen die in der klinischen Literatur überwiegend angewendeten Konsensuskriterien zum Tragen (Galsky Kriterien [10], mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein):
 - Reduzierter Allgemeinzustand mit einem Performance-Status ECOG (WHO) ≥ 2 oder Karnofsky zwischen 60 und 70%
 - Kreatininclearance (gemessen oder berechnet) < 60 ml/min
 - ein audiometrischer Hörverlust \geq CTCAE Grad 2
 - eine periphere Neuropathie \geq CTCAE Grad 2
 - Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III
- **Intervention:** Einsatz des Wirkstoffes Atezolizumab als Monotherapie gemäß deutschem Zulassungsstatus im Indikationsgebiet UC. [4]
- **Patientenrelevante Endpunkte:** Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen in folgenden Dimensionen Bezug genommen werden:
 - Mortalität
 - Morbidität
 - Lebensqualität
 - Verträglichkeit
- **Studientyp:** Randomisierte und nicht-randomisierte prospektive klinische Studien
- **Publikationstyp:** Verfügbarkeit von Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern wenn Synopse oder Studienbericht verfügbar, Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen

- Sprache: Es wurden nur Publikationen in folgenden Sprachen berücksichtigt: Deutsch, Englisch, Französisch, Italienisch, Spanisch
- Studiendauer: Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen. Da die Behandlung mit Atezolizumab laut Fachinformation bis zum Verlust des klinischen Nutzens erfolgt, werden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen.

In Tabelle 4-4 sind die bei der Studienrecherche für das zu bewertenden Arzneimittel angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien im Überblick zusammengefasst:

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC (operationalisiert als UICC-Stadium IV), die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind, deren Tumoren eine PD-L1 Expression $\geq 5\%$ aufweisen und die keine vorangegangene onkologische Therapie für die metastasierte Erkrankung erhalten haben	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patienten <18 Jahre
Intervention	E2	Atezolizumab gemäß deutschem Zulassungsstatus im Indikationsgebiet UC	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung des Wirkstoffs
Endpunkte	E3	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: Mortalität Morbidität Lebensqualität Verträglichkeit	A3	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E4	Randomisierte und nicht-randomisierte prospektive klinische Studien	A4	Retrospektive klinische Studien Tierexperimentelle Studien Case Reports/Fallserien Präklinische Studien
Publikationstyp	E5	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A5	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Review Artikel Conference Abstracts, Poster, Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Sprache	E6	D, E, FR, SP, IT	A6	Andere Sprachen
Studiendauer	E7	Keine Einschränkung		

Kriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem für den historischen Vergleich

Wie in 4.2.5.2 dargestellt und begründet, ist Roche der Auffassung, dass die Gesamtpopulation der Studie IMvigor210 die adäquate Grundlage des historischen (nicht-adjustierten indirekten) Vergleichs ist. Für den historischen Vergleich der Ergebnisse aus IMvigor210 (Kohorte 1) mit den Ergebnissen aus Chemotherapie-Studien mit Carbo/Gem wurden zunächst Studien aus systematischen Literaturrecherchen herangezogen, deren Studienpopulation dem ursprünglichen Anwendungsgebiet von Atezolizumab entsprach, d. h. die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden. Wenn die Recherche – wie in der Zulassung – nach der PD-L1-Expression eingeschränkt würde, dann wären keine Treffer zu erwarten, da die Testung zum Zeitpunkt der Durchführung der Carbo/Gem-Studien noch nicht verfügbar war. Deswegen wurde die Recherche nicht nach der PD-L1-Expression eingeschränkt.
 - Bei der Operationalisierung der Cisplatin-Ungeeignetheit kamen die in der klinischen Literatur ganz überwiegend angewendeten Konsensuskriterien zum Tragen. Im historischen Vergleich wurden Studien eingeschlossen, wenn im Titel, Abstract und/oder Volltext der Publikation ersichtlich war, dass *alle* Patienten *mindestens eines* der von Galsky et al. [10] genannten Kriterien erfüllten, oder wenn alle Patienten ausgeschlossen wurden, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet gewesen wären (wenn Autoren in den Publikationen ihre Patienten selbst als ungeeignet für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie definiert hatten (z.B. „unfit“ bzw. „ineligible“ für Cisplatin kam im Text direkt vor)).
 - Für die Nutzenbewertung waren im Dossier zur ersten Nutzenbewertung zwei Studienpools (Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse) gebildet worden; während die Studien in der Hauptanalyse ausdrücklich auf Patienten beschränkt waren, die nach den Konsensus-Kriterien für eine Behandlung mit Cisplatin nicht in Frage kamen, war dies in den Studien für die Sensitivitätsanalyse nicht der Fall, sodass die Populationen hinsichtlich prognostischer Merkmale heterogener waren. Auf einen Vergleich mit den Studien der Sensitivitätsanalyse (Behandlung mit Carbo/Gem ohne ausdrücklichen Verweis auf eine Nichteignung der Patienten für Cisplatin) wird bei der vorliegenden erneuten Nutzenbewertung daher verzichtet.

- Intervention: Einsatz einer Kombination von Carboplatin und Gemcitabin als Erstlinien-Chemotherapie, Dosierung der Wirkstoffe gemäß der Zulassung in anderen Anwendungsgebieten.
- Patientenrelevante Endpunkte: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 Verfo des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen in den folgenden Dimensionen Bezug genommen werden:
 - Mortalität
 - Morbidität
 - Lebensqualität
 - Verträglichkeit
- Studientyp: Ein- oder mehrarmige prospektive klinische Studien mit einer Evidenzstufe, die zumindest der von IMvigor210 entspricht
- Publikationstyp: Verfügbarkeit von Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern wenn Synopse oder Studienbericht verfügbar; Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen
- Sprache: Es wurden nur Publikationen in folgenden Sprachen berücksichtigt: Deutsch, Englisch, Französisch, Italienisch, Spanisch

Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen.

Tabelle 4-5 zeigt die bei der Recherche nach Studien mit der zVT Carbo/Gem angewendeten Kriterien im Überblick:

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT Carboplatin und Gemcitabin

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind und keine vorangegangene onkologische Therapie für die metastasierte Erkrankung erhalten haben	A1	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Karzinome oder Stadien • Patienten <18 Jahre
Intervention	E2	Einsatz der Kombination von Carboplatin mit Gemcitabin gemäß der in anderen Anwendungsgebieten zugelassenen Dosierung	A2	Andere Interventionen
Endpunkte	E3	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit 	A3	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E4	Randomisierte und nicht-randomisierte prospektive klinische Studien	A4	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive klinische Studien • Tierexperimentelle Studien • Case Reports/Fallserien • Präklinische Studien
Publikationstyp	E5	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A5	<ul style="list-style-type: none"> • Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen • Review Artikel • Conference Abstracts, Poster, Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind
Sprache	E6	D, E, FR, SP, IT	A6	Andere Sprachen
Studiendauer	E7	Keine Einschränkung		

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.

Recherche für das zu bewertende Arzneimittel Atezolizumab (RCT / weitere Untersuchungen)

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

Die Recherchen wurden mit dem Indikations-Suchblock zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom eingeschränkt, um ein möglichst präzises Suchergebnis in Bezug auf die Fragestellung zu liefern. Der im Dossier verwendeten Definition von „lokal fortgeschrittenen oder metastasiert“ wurde zudem das UICC-Stadium IV (T4b/N0/M0, jedes T/N1-3/M0 oder jedes T/jedes N/M1) zugrunde gelegt.

Die Suchstrategien wurden jeweils speziell im Hinblick auf die Syntax der einzelnen Datenbanken optimiert. Die Strategien für die Suche nach RCT in MEDLINE und EMBASE bestehen aus je drei Blöcken: Intervention, Indikation und Studientyp.

Für die Einschränkung auf den Studientyp wurde ein validierter Filter [33] verwendet, welcher an die Syntax des verwendeten Datenbankhosts ProQuest Dialog angepasst wurde. Für die Suche nach weiteren Untersuchungen zu Atezolizumab wurde auf einen Studienfilter verzichtet. Weitere Einschränkungen (z.B. Datum, Sprache) wurden nicht vorgenommen.

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

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A (RCT A1 und weitere Untersuchungen A4) dokumentiert.

Recherche für den historischen Vergleich mit der zVT Carbo/Gem (weitere Untersuchungen) Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Datenbanken der Cochrane Library durchgeführt, um Studien für den historischen Vergleich mit der Kombinationschemotherapie Carbo/Gem in der Indikation Erstlinientherapie des UC zu identifizieren.

Die Recherchen wurden mit dem Indikations-Suchblock zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom eingeschränkt, um ein möglichst präzises Suchergebnis in

Bezug auf die Fragestellung zu liefern. Der im Dossier verwendeten Definition von „lokal fortgeschrittenen oder metastasiert“ wurde zudem das UICC-Stadium IV (T4b/N0/M0, jedes T/N1-3/M0 oder jedes T/jedes N/M1) zugrunde gelegt.

Die Suchstrategien wurden jeweils speziell im Hinblick auf die Syntax der einzelnen Datenbanken optimiert. Die Strategien für die Suche nach weiteren Studien in MEDLINE und EMBASE bestehen aus je zwei Blöcken: Intervention und Indikation, auf einen Studienfilter wurde verzichtet. Weitere Einschränkungen (z.B. Datum, Sprache) wurden nicht vorgenommen.

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

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A4 (weitere Untersuchungen) dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), 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 Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Recherche für das zu bewertende Arzneimittel Atezolizumab (RCT / weitere Untersuchungen)

Die Suchen für RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden den Vorgaben entsprechend in den Studienregistern clinicaltrials.gov, ICTRP Search Portal, EU ClinicalTrials Register und PharmNet.Bund durchgeführt.

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

Da die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern nach RCT mit Atezolizumab keine speziellen Filter oder Suchbegriffe für RCT enthalten, wurden diese auch für die Suche nach weiteren Untersuchungen verwendet. Die Auswertung erfolgte jedoch getrennt und nach anderen Kriterien als bei der Suche nach RCT.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B1 bzw. B4 dokumentiert.

Recherche für den historischen Vergleich weitere Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem

Für den historischen Vergleich mit der Kombinationschemotherapie Carbo/Gem wurde ebenfalls eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, ICTRP Search Portal, EU ClinicalTrials Register und PharmNet.Bund durchgeführt, um weitere Untersuchungen zu identifizieren. Da die verwendeten Studienregister mehrheitlich keine komplexen Suchstrategien zulassen, wurde jeweils nach Gemcitabin in Kombination mit der Indikation UC gesucht, auf eine weitere Einschränkung durch Carboplatin wurde verzichtet. Alle Recherchen wurden, soweit möglich, über die jeweilige Basic Search durchgeführt und es wurden keine weiteren Einschränkungen in den Datenbanken vorgenommen. Da die Basic

Search des Registers ICTRP keine Klammern erlaubt, wurde hier jeweils ein einzelner Begriff für die Intervention mit jeweils allen Begriffen für die Indikation gemäß der Publikation von Glanville et al. [34] miteinander verknüpft. Die jeweiligen Ergebnisse der vier unterschiedlichen Strategien (eine je Begriff für die Intervention) wurden exportiert und abschließend miteinander abgeglichen, um Duplikate zu eliminieren. Für die Datenbank PharmNet.Bund wurde ein ähnliches Verfahren gewählt, da die Datenbank nicht genügend Felder bietet, um die vollständige Suchstrategie auf einmal auszuführen.

Die Selektion der gesuchten Studien erfolgte nachträglich anhand der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B4 dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Recherchen für das zu bewertende Arzneimittel Atezolizumab (RCT / weitere Untersuchungen)

Die über die systematischen Literaturrecherchen identifizierten Publikationen wurden jeweils zunächst um Dubletten bereinigt. Die Beurteilung der Relevanz erfolgte zunächst, soweit möglich, anhand der Titel und/oder Abstracts. Treffer, die aufgrund der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft wurden, wurden ausgeschlossen. Arbeiten, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand der Titel/Abstracts nicht möglich war, wurden im Volltext begutachtet und die Ausschlussgründe entsprechend dokumentiert (Anhang 4-C1 bzw. C4). Der gesamte Auswahlprozess wurde jeweils von zwei Reviewers unabhängig voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Bei der Suche in Studienregistern wurde jeder Registereintrag ebenfalls unabhängig von zwei Reviewers beurteilt und ein Konsens gefunden.

Recherche für den historischen Vergleich weitere Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem

Das Vorgehen für die Auswertung der Suche nach Studien für den historischen Vergleich war identisch mit dem Vorgehen bei den Recherchen zu Atezolizumab. Die Dokumentation der Ausschlussgründe findet im Anhang 4-C4 statt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials wurde auf Studienebene für alle eingeschlossenen RCT durchgeführt, deren Ergebnisse für die Nutzenbewertung im Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) dargestellt werden (De Santis et al. 2012 [8]). Hierzu wurden die Angaben aus dem publizierten Volltext herangezogen [8].

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurde für die eingeschlossenen nicht-randomisierten Studien ([5-7, 9]) jedoch nicht vorgenommen, da bei diesen Studien grundsätzlich von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden muss. Einzelne Aspekte, die die Aussagekraft der Daten beeinflussen könnten, wurden dennoch, sofern diese sinnvoll adressiert werden konnten, auf Studien- oder Endpunktebene bewertet.

Für die eingeschlossenen randomisierten Studien, bei denen Verzerrungsaspekte und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene zu bewerten war, wurden entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage (Anhang 4-F) die folgenden relevanten Informationen extrahiert:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Grundlage der extrahierten Informationen stellten die publizierten Volltexte dar.

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden Informationen zu folgenden Kriterien extrahiert (siehe Anhang 4-F):

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

Für die Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene wurde auf den Studienbericht der IMvigor210-Studie, und die entsprechenden Publikationen der Volltexte der historischen Carbo/Gem-Vergleichsstudien zurückgegriffen.

Zur Darstellung des Zusatznutzens des gegenständlichen Arzneimittels Atezolizumab gegenüber der zVT wurden historische (nicht-adjustierte indirekte) Vergleiche durchgeführt, in denen jeweils nur einzelne Arme aus den berücksichtigten Studien herangezogen werden konnten. In diesen Fällen ist es relevant, die Vergleichbarkeit der betrachteten Arme zu untersuchen, und potentielle methodische Unterschiede, oder Unterschiede in den eingeschlossenen Patientenpopulationen zu identifizieren. Um das mögliche Verzerrungspotenzial innerhalb eines historischen Vergleichs zu beurteilen, wurde für alle im jeweiligen Vergleich berücksichtigten Studien bewertet, inwieweit die jeweils untersuchten Patientenpopulationen vergleichbar waren. Für den historischen Vergleich wurden neben der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten IMvigor210 Studie nur historische Carbo/Gem-Vergleichsstudien herangezogen, die zumindest derselben (oder einer höheren) Evidenzstufe entsprachen. In die vergleichende Bewertung gingen ausschließlich die patientenrelevanten Dimensionen Mortalität und Verträglichkeit (schwere UE vom CTCAE-Grad 3 oder Grad 4) ein. Diese Endpunkte unterliegen prinzipiell einem niedrigen Verzerrungspotential aufgrund einer möglichen subjektiven Bewertung durch Patienten oder Behandler, auch wenn die eingeschlossenen Studien nicht verblindet waren.

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.

Das Design und die Methodik der in die vorliegende Bewertung eingeschlossenen Studien sind in Abschnitt 4.3.2.3 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert.

Für das zu bewertende Arzneimittel liegt im gegenständlichen Anwendungsgebiet derzeit eine einarmige, prospektiv geplante Interventionsstudie vor (IMvigor210). Der Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der zVT wird daher in Ermangelung höherwertiger Evidenz im vorliegenden Dossier über einen historischen (nicht-adjustierten indirekten) Vergleich geführt.

Die Studien für den historischen Vergleich mit der zVT wurden in einer systematischen Literaturrecherche identifiziert. Eine der fünf eingeschlossenen Studien ist eine randomisierte kontrollierte Studie. Die restlichen vier Studien sind einarmige prospektiv geplante Interventionsstudien. Für den historischen Vergleich werden folglich nur einzelne Studienarme mit den geeigneten Interventionen herangezogen. Vor diesem Hintergrund sind detaillierte Angaben zu Randomisierung, Fallzahlschätzung, Verblindung etc. in der Anwendung des CONSORT-Statements nicht möglich. Zur Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien werden daher in diesem Fall die Items des TREND Statements eingesetzt (siehe Anhang 4-E).

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.

Initial wurde unter Verwendung des TREND Statements geprüft, ob die Rationale der Studie und der wissenschaftliche Hintergrund ausreichend beschrieben wurden (Item 2), und mit der Fragestellung des vorliegenden Nutzendossiers übereinstimmen (siehe Abschnitt 4.2.1). In der Bearbeitung der Methoden (Items 3-11) wurden die Studienpopulation, der versorgungsrelevante Einsatz der Intervention, die prädefinierten Studienziele und Analysemethoden besonders berücksichtigt. Abschließend wurde im Ergebnisteil der Patientenfluss überprüft (Item 12), um die endpunktspezifischen Analysepopulationen zu identifizieren.

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.

Einschränkung der Zulassung auf Patienten mit IC2/3

Mit der Entscheidung der Europäischen Kommission vom 2.7.2018 wurde die Erstlinienzulassung von Atezolizumab beim UC eingeschränkt auf Patienten, „deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 5 % aufweisen“ (entspricht IC2/3). Aufgrund der Nicht-Verfügbarkeit der Daten der RCT IMvigor130 basiert das vorliegende Dossier auf Daten der einarmigen Studie IMvigor210, Kohorte 1 [19, 35]. OS-Daten aus der Phase III-Studie IMvigor130 werden voraussichtlich erst im Jahr 2020 oder 2021 verfügbar sein.

Dem aktuellen Zulassungstext entsprechen 32 Patienten der Studie IMvigor210 [19]; die Daten dieser Patienten sowie die der Gesamtpopulation der Studie werden in den Abschnitten 4.3.2.3.2.1 (Tabelle 4-35 und Tabelle 4-37) und 4.3.2.3.3 dargestellt und denen der historischen Carbo/Gem-Studien gegenübergestellt.

Für die Ermittlung der Effektschätzer und Konfidenzintervalle im historischen Vergleich wird jedoch weiterhin auf die Gesamtpopulation der pivotalen Studie IMvigor210 zurückgegriffen. Dies wird wie folgt begründet:

- Die Ergebnisse in den verschiedenen PD-L1 Subgruppen in der IMvigor210 ergaben keine Hinweise auf einen systematischen Effekt der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen. Insbesondere folgten beobachtete Ergebnisse der verschiedenen Endpunkte nicht einem Trend mit zunehmendem IC-Status, so dass die Schwankungen als zufällig und nicht biologisch mit der PD-L1-Expression assoziiert anzusehen sind. In der Studie IMvigor210 fand sich keinerlei verwertbarer Zusammenhang zwischen der PD-L1-Expression auf den Immunzellen im Tumor-Mikromilieu und dem Gesamtüberleben (siehe Abbildung 1).

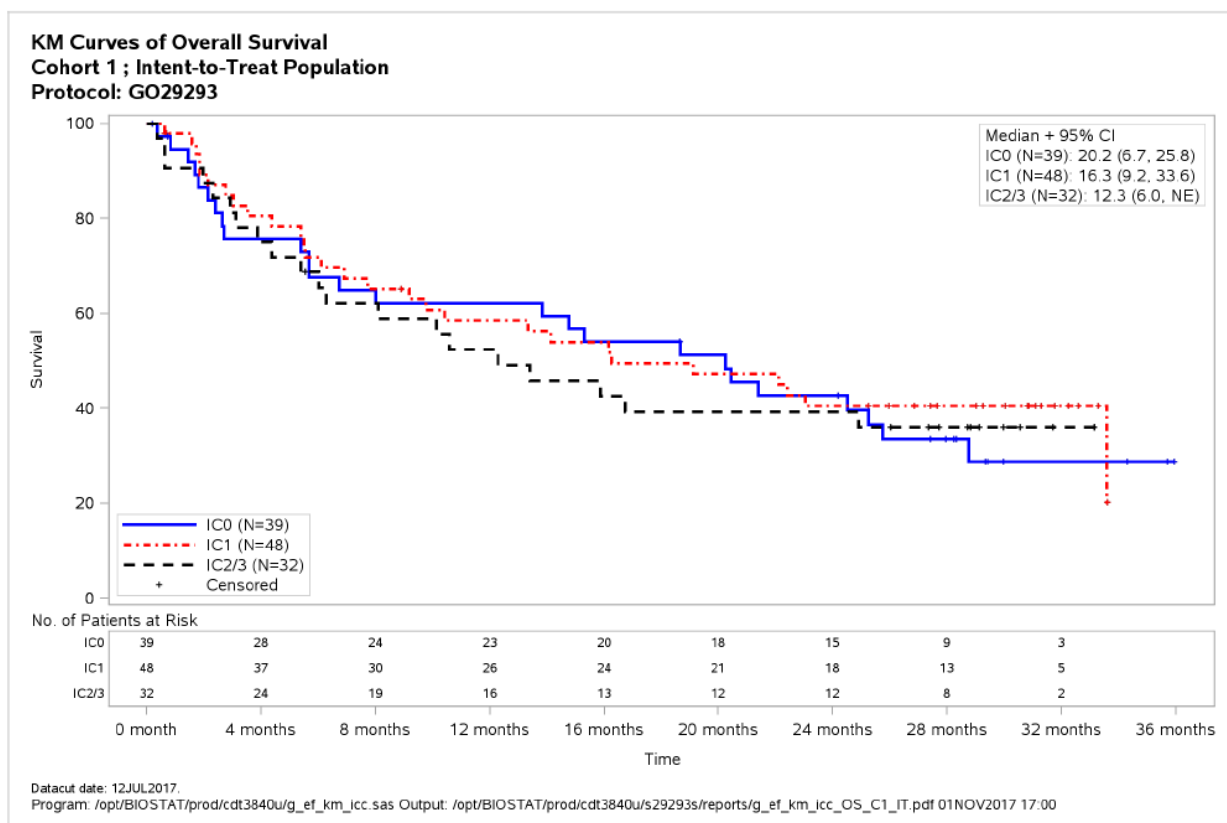


Abbildung 1: Gesamtüberleben der Patienten mit Tumoren ohne (IC0), mit geringer (IC1) und mit starker (IC2/3) Expression von PD-L1 auf Immunzellen im Tumor-Mikromilieu (Datenschnitt vom 12. Juli 2017)

- Die Expression des Programmed Death-Liganden 1 auf Tumor- und/oder Immunzellen hat erst mit dem Einsatz der Checkpoint-Inhibitoren Eingang in die klinische Forschung gefunden. Dieser Parameter wurde in keiner der für den historischen Vergleich vorliegenden Studien untersucht, sodass eine

Einschränkung der Vergleichspopulation in diesen Studien analog zur Zulassungseinschränkung von Atezolizumab nicht möglich ist.

3. Es gibt zwar Hinweise darauf, dass eine Chemotherapie die Expression von PD-L1 beeinflusst [36-39], nicht aber für den umgekehrten Zusammenhang. Somit ist derzeit davon auszugehen, dass Wirksamkeit und Verträglichkeit der Chemotherapie in der Gesamtpopulation der Vergleichsstudien die in der – fiktiven – PD-L1-selektierten Population adäquat widerspiegeln.
4. Die EMA hat in ihrer ursprünglichen Zulassungsentscheidung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Gesamtpopulation der Studie IMvigor210 festgestellt und sah aufgrund der Daten dieser Studie keinen Anlass, die Zulassung aufgrund des PD-L1-Status einzuschränken [35]. Die aktuelle Einschränkung der Zulassung wurde nicht mit den Daten der Studie IMvigor210, sondern mit Ereignissen in der – derzeit noch laufenden – Phase III-Studie IMvigor130 begründet, deren OS-Daten aber voraussichtlich erst im Jahr 2020 oder 2021 verfügbar sein werden.

Das vorliegende Nutzendossier für die veränderte Zulassung (Einschränkung auf Patienten, deren Tumore $\geq 5\%$ PD-L1 exprimieren, entspricht den Kategorien IC2 [5-10%] bzw. IC3 [$>10\%$]) muss demnach auf Basis der Daten der Studie IMvigor210 erstellt werden. Insbesondere da der PD-L1-Status in der IMvigor210 keinen systematischen Einfluss auf die Ergebnisse hatte, und unter dem Aspekt der völlig fehlenden Daten zur PD-L1-Expression in den zum Vergleich herangezogenen Studien zur Chemotherapie mit Carbo/Gem ist Roche daher weiterhin der Auffassung, dass die Gesamtpopulation der Studie IMvigor210 die adäquate Grundlage des historischen Vergleichs ist. Um vollkommene Transparenz zu gewährleisten, werden alle Einzelergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Subpopulation der IC2/3-Patienten jedoch ebenfalls gesondert dargestellt.

Patientencharakteristika

Gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion relevanter Studien (Tabelle 4-1 bis Tabelle 4-5) umfasst die Studienpopulation im ursprünglichen Anwendungsgebiet Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind, die keine vorangegangene onkologische Therapie für die metastasierte Erkrankung erhalten haben.

Die folgenden therapielevanten Patientencharakteristika wurden in der Studie IMvigor210 erhoben und sind entsprechend in den dafür vorgesehenen Abschnitten dargestellt:

1. Demografische und allgemeine Merkmale
 - Alter
 - Geschlecht

2. Krankheitsspezifische Merkmale

- ECOG-PS bzw. Karnofsky-Index
- Kreatinin-Clearance
- Lokalisation des Primärtumors
- Vorliegen von viszeralen und Lebermetastasen
- Bajorin-Risikofaktoren

Die Patienten aus den für den historischen Vergleich herangezogenen Studien [5-9], werden ebenfalls mittels der jeweils verfügbaren Informationen in den dafür vorgesehenen Tabellen charakterisiert.

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß der aktuellen Verfo des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach §§ 35a und 35b SGB V, § 3 Nutzen und Zusatznutzen) ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der Lebensqualität.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden in diesem Abschnitt bezüglich ihrer Operationalisierung und Patientenrelevanz sowie – falls erforderlich – ihrer Validität beschrieben und bewertet:

- 1. Mortalität (Gesamtüberleben (OS))**
- 2. Morbidität (Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR), progressionsfreies Überleben (PFS))**
- 3. Verträglichkeit (UE)**

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung: Das OS war definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod durch jegliche Ursache.

Bewertung: Der Endpunkt OS erfasst die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Tod und misst damit, wie lange Patienten ab dem Beginn der Behandlung noch überleben. Somit stellt das OS eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum klinischer Studien dar. Dies entspricht der Definition dieses Endpunktes in den Leitlinien für onkologische Studien der Zulassungsbehörden. Gemäß IQWiG gilt als patientenrelevant, wie ein Patient fühlt, seine

Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob er überlebt [25]. Entsprechend ist der Endpunkt OS unmittelbar patientenrelevant.

Morbidität

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in der Kategorie Morbidität werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Endpunkte Tumoransprechen (ORR, und DOR) sowie PFS herangezogen.

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen ist die Voraussetzung für eine Reduktion und Kontrolle des Tumorwachstums. Es ist im Kontext von PFS und dem Einfluss auf die Symptomatik zu bewerten [40]. Spricht ein Tumor auf die Therapie an, kann dadurch die Zeit bis zum Progress und bis zur Verschlechterung der Symptomatik verlängert werden. Somit ist das Tumoransprechen patientenrelevant.

Objektive Ansprechrates (ORR)

Operationalisierung: Die ORR ist als Anteil der Patienten definiert, für die auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) ein partielles (PR, Partial Response) oder vollständiges Ansprechen (CR, Complete Response) bestätigt wurde. Als bestätigt gilt dabei jedes mittels bildgebender Verfahren festgestellte Ansprechen, das mindestens 28 Tage über die Feststellung des initialen Ansprechens hinaus bestand. Für die Berechnung der ORR wurde jeweils das beste Gesamtansprechen über alle Tumoruntersuchungen hinweg zugrunde gelegt.

Bewertung: Die ORR misst den Anteil der Patienten, bei denen sich der Tumor infolge der systemischen Therapie zurückbildet. Sie ist ein direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie und die Verringerung der Tumormasse [41]. Dadurch kann eine Tumormassenzunahme verzögert und die Prognose der Patienten verbessert werden. Gleichzeitig ist die ORR ein Indikator dafür, dass die Verschlechterung der Symptomatik verzögert werden kann. Als Parameter für die Morbidität des Patienten ist das Tumoransprechen damit in hohem Maße patientenrelevant [42-44].

Dauer des Ansprechens (DOR)

Operationalisierung: Die DOR ist definiert als Zeit von der ersten Feststellung eines partiellen oder vollständigen Ansprechens (Partial Response, PR bzw. Complete Response, CR) bis zu einer Krankheitsprogression – festgestellt mittels bildgebender Verfahren – oder Tod aufgrund jeglicher Ursache. In die Analyse der DOR wurden nur Patienten einbezogen, bei denen eine PR oder CR festgestellt worden war. Die Daten für Patienten ohne Progression oder Tod nach PR oder CR wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumormessung zensiert.

Bewertung: Je länger der positive Effekt der Therapie auf den Tumor und damit das Tumoransprechen anhält, umso länger lässt sich auch die Beeinträchtigung durch tumorbedingte Symptome reduzieren bzw. eine Verschlechterung der Symptomatik verzögern [42-44]. Dies bedeutet für Patienten einen Erhalt des Gesundheitszustands und der Lebensqualität.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung: PFS ist definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod. Eine Krankheitsprogression wird nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt.

Bewertung: 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 [42-44]. Dadurch kann auch die Verschlechterung von Symptomatik und gesundheitsbezogener 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 von 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) bewertet ein verlängertes PFS als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt [45]. 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 [46].

Verträglichkeit

Der Endpunkt Verträglichkeit wird anhand von unerwünschten Ereignissen (UE) bewertet, die die generelle Verträglichkeit sowie das substanzspezifische Verträglichkeitsprofil der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab und der Chemotherapie mit Carbo/Gem abbilden.

Generelle Verträglichkeit: Die generelle Verträglichkeit leitet sich aus folgenden Endpunkten ab:

- Patienten mit UE
- Patienten mit UE Grad ≥ 3
- Patienten mit UE Grad 3
- Patienten mit UE Grad 4
- Patienten mit UE Grad 5
- Patienten mit SUE
- Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE

Patienten mit UE von speziellem Interesse (AESI)

UE von speziellem Interesse (Adverse Events of Special Interest = AESI) wurden im Studienprotokoll (S.91 Version 8) basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation, nicht-klinischen und klinischen Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen definiert, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an Roche (Abteilung Arzneimittelsicherheit) zu gewährleisten.

Bei der Datenanalyse wurden MedDRA-standardisierte SMQs, Sponsor definierte Adverse Events Grouped Terms (AEGTs) sowie High Level Terms (HLTs) nach einem definierten medizinischen Konzept verwendet, um weitere AESI aus der UE Datenbank zu identifizieren.

Dieses medizinische Konzept wird kontinuierlich nach aktuellem wissenschaftlichen 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.

Eine zusammenfassende Darstellung der identifizierten Ereignisse im vorliegenden Dossier erfolgt entsprechend mit Hilfe der vom Sponsor definierten AEGTs, MedDRA-standardisierten SMQs und HLTs.

Potentiell immunvermittelte Nebenwirkungen (immune-related Adverse Events = irAEs), werden auf oben beschriebene Weise unter den AESI erfasst.

Anmerkung: Die Anzahl der Patienten mit UE von speziellem Interesse hat sich im Vergleich zu den im ursprünglichen Verfahren vorgelegten Patientenzahlen, welche potentiell immunvermittelte Nebenwirkungen aufweisen, verändert. Grund dafür ist eine Anpassung der Operationalisierung, welche die immunvermittelten Ereignisse nicht länger über den Einsatz systemischer Kortikosteroide bei nicht anderweitig erklärbarer Krankheitsätiologie definiert, sondern mittels des oben beschriebenen medizinischen Konzepts.

Die aktualisierte Operationalisierung findet in allen laufenden und zukünftigen Datenauswertungen von Roche und somit auch im vorliegenden Dossier Anwendung.

Patienten mit ausgewählten UE – weitere Untersuchungen: Die häufigsten unerwünschten Ereignisse ($\geq 5\%$ Inzidenz-Differenz zwischen zwei und mehr Behandlungsarmen; bzw. mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ in einem Behandlungsarm, sortiert nach Systemorganklassen) werden dargestellt.

Bewertung: Die Verringerung von Nebenwirkungen wird in § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), im IQWiG-Methodenpapier und auch durch den G-BA als patientenrelevanter therapeutischer Effekt beschrieben [25, 47]. Leichte Abweichungen eines Laborparameters der Grade 1 oder 2 stellen nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar. Demgegenüber ist bei UE höherer Schweregrade (z. B. \geq Grad 3 nach *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*),

die zum Therapieabbruch führen, in jedem Fall unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.

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.

Um den Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Atezolizumab gegenüber der zVT Carbo/Gem nachzuweisen, wurde ein historischer Vergleich durchgeführt. Wie in Abschnitt 4.2.3 beschrieben, wurden für die zVT Studien durch eine bibliographische und Studienregistersuche identifiziert.

Eine Metaanalyse konnte nicht durchgeführt werden, da es sich bei den Studien um einarmige Studien handelt (bzw. um zweiarmige Studien mit nicht zutreffendem Vergleichsarm). In der Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien wurde deshalb der Faktor Studie nicht betrachtet, da in einarmigen Studien kein Behandlungseffekt geschätzt wird, somit ist der Faktor Studie nicht relevant. Das entspricht dem Vorgehen früherer Verfahren (siehe z.B. Ledipasvir/Sofosbuvir in chronischer Hepatitis C, 2014, [48]). Insbesondere bei einarmigen Studien muss daher die Ähnlichkeit bezüglich der Studienpopulation, des Studiendesigns und der -durchführung gegeben sein, um die Studien einer Behandlung für den historischen Vergleich zusammenführen zu können.

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.

In der Studie zu Atezolizumab wurden das Tumoransprechen sowie das PFS sowohl durch eine Independent Review Facility (IRF) als auch durch Prüfarztbewertung erfasst. Im vorliegenden Dossier liegt der Fokus auf der Bewertung durch die IRF. Die Ergebnisse nach Prüfarztbewertung werden jeweils als Sensitivitätsanalysen im Text dargestellt.

Generell wurden für das ORR die Ergebnisse des Datenschnitts vom 14.09.2015 als Hauptanalyse und die der weiteren Datenschnitte als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Für das OS, PFS und die DOR wurde der aktuellste Datenschnitt vom 12.07.2017 als Hauptanalyse dargestellt und alle früheren Datenschnitte als Sensitivitätsanalyse.

Für den Endpunkt OS wurde der Endpunkt 1-Jahres-Überlebensrate als Sensitivitätsanalyse 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.

Subgruppenanalysen haben den Zweck, mögliche Interaktionen zwischen der Behandlung und der jeweiligen Subgruppe aufzudecken. Besteht eine solche Interaktion, so wird möglicherweise der Effekt der Therapie durch die verschiedenen Kategorien der Subgruppe modifiziert.

In einer einarmigen Studie können diese Subgruppenanalysen nicht durchgeführt werden, da keine Vergleichsgruppe existiert.

Es ist möglich, den Effekt der verschiedenen Subgruppenkategorien auf verschiedene Endpunkte zu analysieren, eventuelle signifikante Ergebnisse zeigen jedoch nur den Effekt der Subgruppe selbst, nicht aber eine Effektmodifikation durch die Subgruppe.

Weiterhin beträgt die hier vorliegende Größe der Stichprobe 32 Patienten. Eine weitere Teilung dieser Population in Subgruppen hätte zur Folge, dass die einzelnen Kategorien nur noch sehr dünn besetzt wären, so befinden sich beispielsweise nur 6 Frauen unter den 32 Patienten sowie nur 3 Patienten aus Europa.

Tabelle 4-6: Verteilung der SGB V definierten Subgruppen

Subgruppe	Patienten (N=32)	
	n	%
<i>Geschlecht</i>		
Weiblich	6	18,8
Männlich	26	81,3
<i>Alter [Jahre]</i>		
Alter <75	22	68,8
Alter ≥75	10	31,3
<i>Region</i>		
USA/ Canada	29	90,6
Europa	3	9,4
<i>ECOG-PS (Baseline)</i>		
0	14	43,8
>0	18	56,3

Aus diesen Gründen wurde auf eine Darstellung der Subgruppen im Dossier verzichtet.

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.*

Die verfügbare Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zVT bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht in Frage kommen und deren Tumoren eine PD-L1 Expression $\geq 5\%$ aufweisen, basiert auf der einarmigen prospektiven klinischen Studie IMvigor210. Aufgrund des einarmigen Designs der Studie kann kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden (es kann deshalb nicht sinnvoll auf die oben genannten Mindestangaben zur Methodik von adjustierten indirekten Vergleichen eingegangen werden), weshalb ein historischer (nicht-adjustierter indirekter) Vergleich von Atezolizumab gegenüber mit Carbo/Gem behandelten Patientenkollektiven aus publizierten Studien vorgenommen wurde. Für den historischen Vergleich wurde die Gesamtpopulation der Studie IMvigor210 herangezogen, da der PD-L1-Status in der IMvigor210 keinen systematischen Einfluss auf die Ergebnisse hatte und entsprechende Daten zu den Carbo/Gem-Studien nicht vorlagen.

Der Vergleich sollte für alle Endpunkte, die in der Studie IMvigor210 und mindestens einer der in den historischen Vergleich eingeschlossenen Studien erhoben und berichtet wurden, durchgeführt werden.

Die Endpunkte ORR, DOR und PFS wurden jedoch im historischen Vergleich nicht berücksichtigt. Diese Endpunkte beinhalten eine Bewertung von bildgebungsbasierten Befunden durch Prüfarzte und/oder unabhängige Review-Facilities (IRF) mit evtl. studienspezifischen Adaptionen. Ein Vergleich dieser Endpunkte auf Basis von publizierten Daten ohne Kenntnis der Unterschiede ist nicht adäquat, weil die Kriterien für die Bewertung der zugrunde liegenden Befunde in den Publikationen nicht hinreichend beschrieben werden. Daher wurde auf die Einbeziehung bildgebungsbasierter Wirksamkeitsendpunkte in den historischen Vergleich verzichtet.

Insgesamt erfüllten deshalb die zwei patientenrelevanten Dimensionen mit ihren Endpunkten Mortalität (OS) und Verträglichkeit (schwere UE) die oben genannten Kriterien. Diese beiden Endpunkte sind für die Bewertung in der Gesamtschau essentiell und unterliegen unter allen

anderen Endpunkten dem geringsten Verzerrungspotential in den eingeschlossenen unverblindeten Studien (siehe auch Abschnitt 4.2.4).

Endpunkt Gesamtüberleben

Unterschiede im Endpunkt Gesamtüberleben zwischen den Carbo/Gem Vergleichsstudien und der Studie IMvigor210 wurden auf Basis eines Vergleiches der Überlebenszeit und der 1-Jahres Überlebensrate geprüft.

Um einen Vergleich der Überlebensraten durchzuführen, wurden zunächst aus allen Publikationen der Vergleichsstudien und der IMvigor210 Überlebensraten extrahiert. Lagen keine Überlebensraten in den Publikationen vor, jedoch aber Grafiken des OS, wurden mit Hilfe der Software ‚Digitizeit‘ (Version 2.1.4, I. Bormann, <http://www.digitizeit.de/de/>) 1-Jahres-Überlebensraten aus den Graphiken extrahiert so weit möglich. Zur Schätzung der Todesereignisse und der Konfidenzintervalle für die einzelnen Überlebensraten wurde die extrahierte Rate mit der Anzahl der Patienten bei Baseline (ohne Berücksichtigung von Zensierungen) multipliziert und auf eine ganze Zahl gerundet. Um einen Vergleich der Überlebensraten zwischen allen Vergleichsstudien und der Studie IMvigor210 zu ermöglichen, wurde ein Relatives Risiko mit 95%-Konfidenzintervall berechnet. Dazu wurden zunächst alle Todesereignisse und Baseline-Patientenzahlen der Vergleichsstudien summiert und den entsprechenden Daten der IMvigor210 gegenübergestellt, dann wurde das Relative Risiko und dessen 95%-Konfidenzintervall mit Hilfe einer logistischen Regression approximiert. Zur besseren Vergleichbarkeit mit den anderen Endpunkten wurde dieses Relative Risiko invertiert.

Für den Vergleich der Überlebenszeiten wurden jeweils Einzelvergleiche (HR) zwischen der Studie IMvigor210 und den historischen Vergleichsstudien erstellt, da eine zusammenfassende (gepoolte) Analyse auf Basis der medianen Überlebenszeiten nicht möglich war. Eine Rekonstruktion der Daten über eine Digitalisierung wie für die Schätzer der Überlebensraten wurde nicht durchgeführt, da hierzu die Kaplan-Meier-Plots in den Publikationen notwendige Elemente (Anzeige der Zensierungen, Anzahl der Patienten unter Risiko) nicht enthielten.

Für alle Publikationen, die sowohl die mediane Überlebenszeit als auch die Anzahl der Ereignisse enthielten, wurde die HR zu Atezolizumab mit dem 95%-Konfidenzintervall wie folgt geschätzt [49]:

$$HR = \frac{median_{C/G}}{median_{Atezolizumab}}$$

$$se_{HR} = \sqrt{\frac{1}{events_{C/G}} + \frac{1}{events_{Atezolizumab}}}$$

95%-Konfidenzintervall: $\exp(\log(HR) \pm 1,96 \cdot se_{HR})$

Hierbei ist HR die geschätzte Hazard Ratio, $\text{median}_{C/G}$ bzw. $\text{median}_{\text{Atezolizumab}}$ die mediane Überlebenszeit unter Carbo/Gem aus der jeweiligen Publikation bzw. unter Atezolizumab aus der Studie IMvigor210, se_{HR} der Standardfehler der Hazard Ratio und $\text{events}_{C/G}$ bzw. $\text{events}_{\text{Atezolizumab}}$ die Anzahl der Ereignisse unter Carbo/Gem aus der jeweiligen Publikation bzw. unter Atezolizumab aus der Studie IMvigor210.

Der p-Wert wurde, wie von Altman und Bland (2011) [50] erläutert, folgendermaßen aus den Schätzern für HR und Standardfehler abgeleitet:

$$z = |HR/se_{HR}|$$

$$p = e^{-0,717 \cdot z - 0,416 \cdot z^2}$$

Endpunkte zur Verträglichkeit

Für den Vergleich der unerwünschten Ereignisse zwischen den Vergleichsstudien und der IMvigor210 wurde dieselbe Methode angewandt wie zur Berechnung der einzelnen Überlebensraten und dem dazugehörigen Relativen Risiko. Auf der Ebene der ‚Bevorzugten Bezeichnung‘ nach MedDRA (Preferred Term, PT) wurden die unerwünschten Ereignisse und Patientenzahlen der Vergleichsstudien summiert und den entsprechenden Daten der IMvigor210 gegenübergestellt. Lag der Fall vor, dass eine Publikation in einem PT kein UE berichtete, wurden den Häufigkeiten der Werte 0,5 hinzuaddiert, um Relative Risiken berechnen zu können (siehe z.B. IQWiG (2015) [25]; Sweeting et al. (2004) [51]). Das Relative Risiko und dessen 95%-Konfidenzintervall wurden sodann ebenfalls mit Hilfe einer logistischen Regression ermittelt.

Verwendete(r) Programme/Code

Die statistischen Analysen wurden mit SAS (Version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC) durchgeführt. Die dargestellten Forest-Plots wurden mittels R version 3.2.1 (R Core Team (2015) und dem Paket ‚metafor‘ (Viechtbauer (2010) [52]) erstellt.

Für den historischen Vergleich (d.h. die Ermittlung des relativen Risikos) der Verträglichkeitsendpunkte und der Überlebensraten wurde ein SAS-Programm der folgenden Form genutzt:

```
proc genmod data=datasetname descending;
    class treat (ref="Carboplatin/Gemcitabine");
    model m_a/n_a = treat / dist=bin link=log;
    estimate 'Atezolizumab vs. Carbo/Gem' treat 1 -1 / exp e;
```

```
ods table Estimates=bin_RR ConvergenceStatus=conv_RR;
```

```
run;
```

Hier bezeichnen `m_a` und `n_a` die (ggf. gepoolte) Anzahl der Ereignisse und Events in der jeweiligen Behandlungsgruppe und `treat` die Behandlungsgruppe (‘Atezolizumab‘ vs. ‘Carboplatin/Gemcitabin‘).

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt. In den Ergebnistabellen wird die Studie des zu bewertenden Arzneimittels mit IMvigor210 benannt. Die Carbo/Gem Vergleichsstudien werden mit Erstautor und Erscheinungsjahr der jeweiligen Publikation in den Ergebnistabellen bezeichnet. Die Ergebnisse der Studien wurden nur dann in den einzelnen Analysen berücksichtigt, wenn die relevanten Informationen zu den Endpunkten in den Publikationen berichtet wurden, d.h. nicht in jeder Ergebnistabelle werden immer alle fünf relevanten Studien dargestellt.

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 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
IMvigor130 (NCT02807636)	Ja	Ja	Laufend	Juni 2016 bis November 2020	Experimenteller Arm 1: Atezolizumab + Gemcitabin + Carboplatin oder Cisplatin Experimenteller Arm 2: Atezolizumab Mono für Patienten mit ausgeprägter PD-L1-Expression ($\geq 5\%$ der Immunzellen im Tumor-Mikromilieu) Kontrollarm: Placebo + Gemcitabin + Carboplatin oder Cisplatin
NCT03029832	Nein	Ja (Genentech Inc.)	Laufend (Rekrutierung abgeschlossen, noch keine Ergebnisse verfügbar)	April 2017 bis April 2018	Experimenteller Arm: MOXR0916 plus Atezolizumab Kontrollarm: Placebo plus Atezolizumab
NCT03272217 NCT03133390 HCRN GU15-215	Nein	Ja (Roche-Genentech)	Laufend	September 2017 bis April 2021	Experimenteller Arm: Atezolizumab + Bevacizumab Kontrollarm: Atezolizumab

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

Die Informationen in Tabelle 4-7 spiegeln den Stand zum 23.10.2018 wider.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
IMvigor130 (NCT02807636)	Keine Ergebnisse /Daten verfügbar
NCT03029832	Keine Ergebnisse /Daten verfügbar, bzw. falsche zVT
NCT03272217 NCT03133390	Keine Ergebnisse /Daten verfügbar, bzw. falsche zVT

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

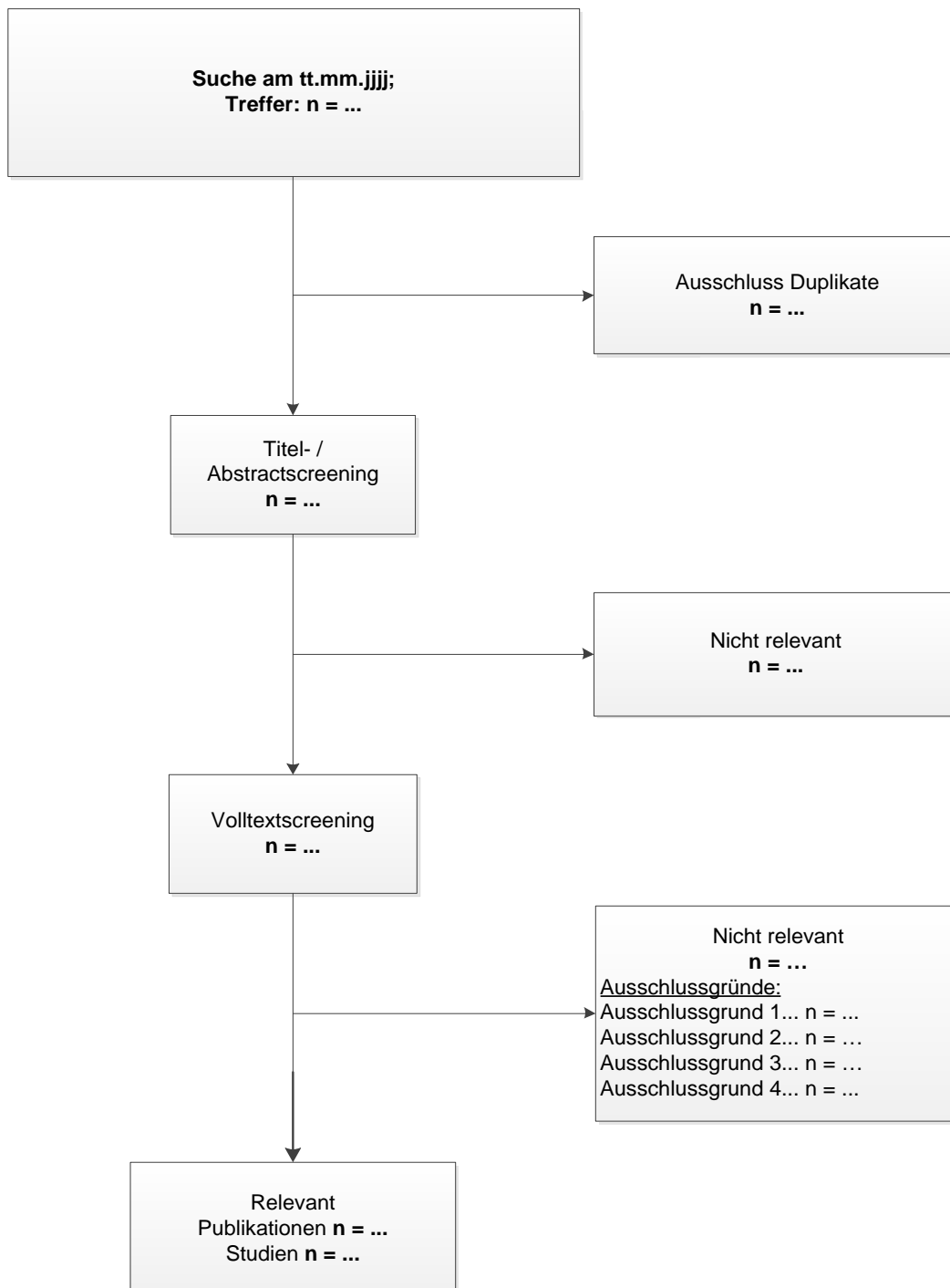


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT zu Atezolizumab wurde am 10.10.2018 in allen beschriebenen Datenbanken durchgeführt. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbliebenen 89 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abbildung 3) unterzogen, in dem sie gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Eine Publikation davon wurde im Volltext gesichtet, diese wurde von beiden Reviewern als nicht relevant befunden.

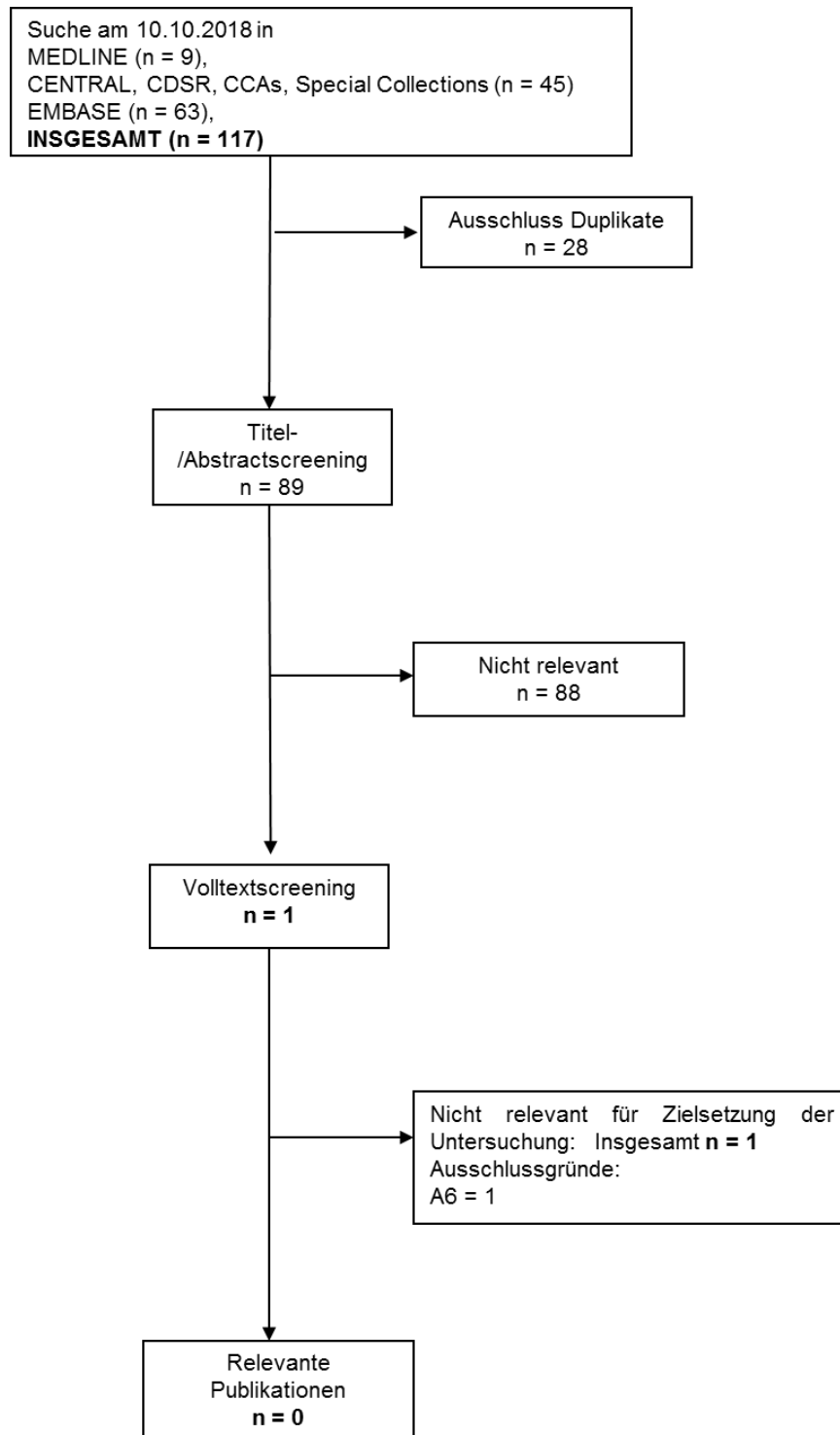


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keine relevanten Studien mit Ergebnissen in Studienregistern identifiziert				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Suche zur Identifizierung von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studienregistern wurde im Zeitraum 18.10.2018 bis 23.10.2018 in den Registern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien. Dabei wurden keine relevanten Einträge identifiziert. Die Studie IMvigor130 (NCT02807636) ist zwar im richtigen Anwendungsgebiet und erfüllt auch die restlichen Einschlusskriterien (außer E6), es liegen bislang jedoch keine Ergebnisse in den Studienregistern vor.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-10: 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						
Placebokontrolliert						
keine zutreffende RCT						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine zutreffende RCT						
<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 -ergebnisse.</p>						

Es liegen keine zutreffenden RCT vor.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>

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.

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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 4-14: 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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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.

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

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

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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, da keine indirekten Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>				
2	<Studie 2> <Studie 3>				
1	<Studie 4>				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-22: 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>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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 4-23: 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, da keine indirekten Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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, da keine indirekten Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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, da keine indirekten Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend, da keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend, da keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend, da keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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, da keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend, da keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
IMvigor210 (NCT02951767)	Ja	Ja	Laufend (Rekrutierung abgeschlossen)	Studienbeginn 13.05.2014 Kohorte1: Datenschnitt Primäranalyse 14.09.2015 Follow-up bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor	Experimenteller Arm: Atezolizumab
NCT03148418	Ja	Ja	Laufend (Rekrutierung noch nicht begonnen)	August 2017 bis August 2027	Experimenteller Arm: Atezolizumab
IMvigor130 (NCT02807636)	Ja	Ja	Laufend	Juni 2016 bis November 2020	Experimenteller Arm 1: Atezolizumab + Gemcitabin + Carboplatin oder Cisplatin Experimenteller Arm 2: Atezolizumab Mono für Patienten mit ausgeprägter PD-L1-Expression ($\geq 5\%$ der Immunzellen im Tumor-Mikromilieu) Kontrollarm: Placebo + Gemcitabine + Carboplatin oder Cisplatin
NCT03029832	Nein	Ja (Genentech Inc.)	Laufend (Rekrutierung abgeschlossen, noch keine Ergebnisse)	April 2017 bis April 2018	Experimenteller Arm: MOXR0916 plus Atezolizumab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
			verfügbar)		Kontrollarm: Placebo plus Atezolizumab
NCT03399643	Nein	Ja	Abgebrochen	September 2017 bis August 2018	Nicht-interventionell, Behandlung mit Atezolizumab
NCT03272217 NCT03133390 HCRN GU15-215	Nein	Ja (Roche-Genentech)	Laufend	September 2017 bis April 2021	Experimenteller Arm: Atezolizumab + Bevacizumab Kontrollarm: Atezolizumab
NCT03232593	Nein	Ja	Laufend	November 2017 bis Januar 2023	Experimenteller Arm: Atezolizumab

Die Informationen in Tabelle 4-27 spiegeln den Stand zum 23.10.2018 wider.

Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT03148418	Keine Ergebnisse /Daten verfügbar
IMvigor130 (NCT02807636)	Keine Ergebnisse /Daten verfügbar
NCT03029832	Keine Ergebnisse /Daten verfügbar
NCT03399643	Keine Ergebnisse /Daten verfügbar
NCT03272217 NCT03133390	Keine Ergebnisse /Daten verfügbar
NCT03232593	Keine Ergebnisse /Daten verfügbar

4.3.2.3.1.2 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.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Atezolizumab

Die systematische bibliografische Recherche zu weiteren Untersuchungen zu Atezolizumab erfolgte am 10.10.2018 in den beschriebenen Datenbanken. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A4 dokumentiert.

Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbleibenden 488 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abbildung 5) unterzogen, in dem sie gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Dabei wurden 479 der Treffer durch beide Reviewer schon anhand der Titel/Abstracts als eindeutig nicht relevant eingestuft. Im folgenden Volltextscreening der verbliebenen Treffer wurden weitere 8 Publikationen ausgeschlossen. Bei dem verbliebenen Treffer, der auch im Volltext ausgewertet und durch die Reviewer als relevant eingestuft wurde handelt es sich um die Studie IMvigor210.

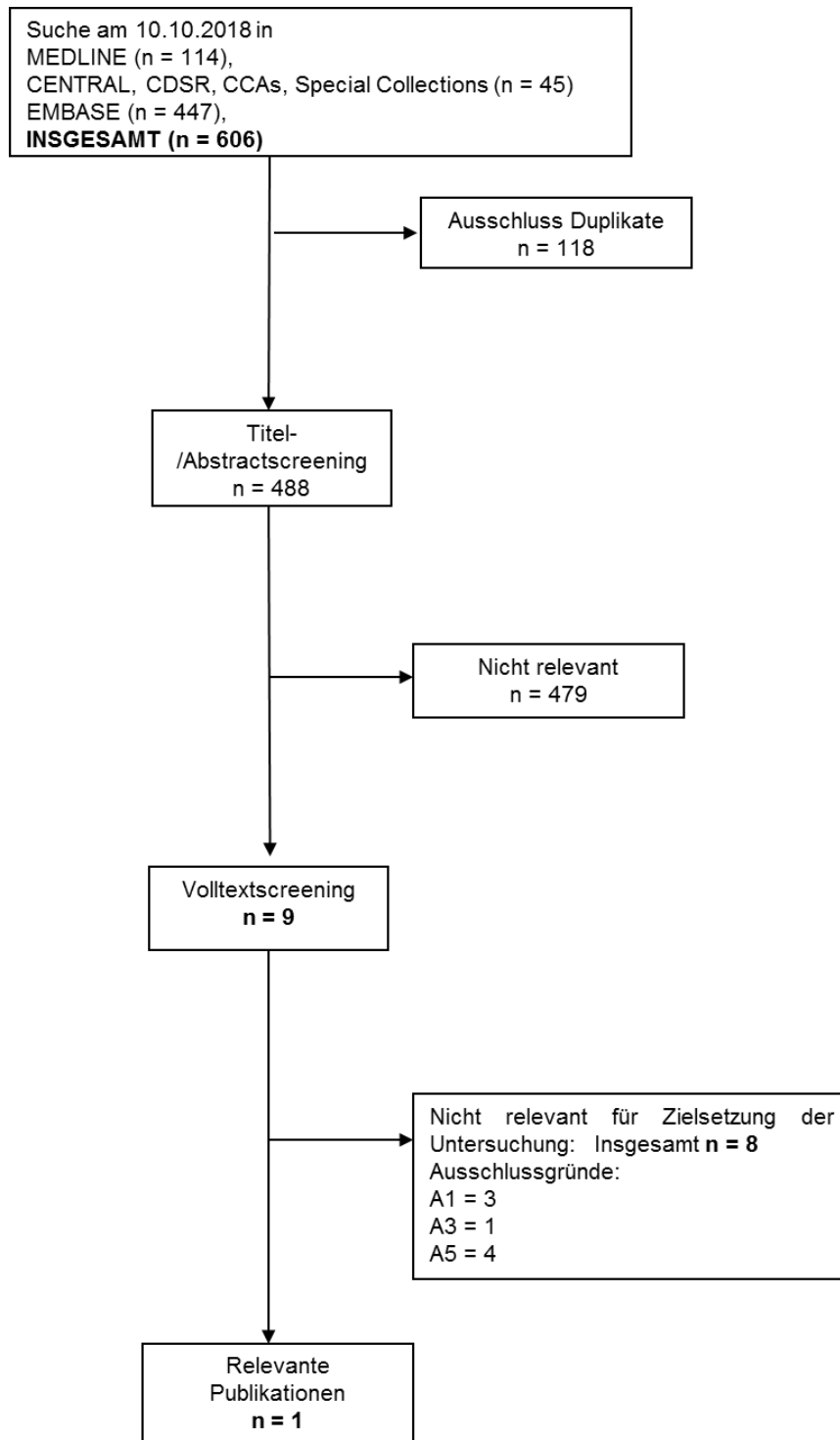


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem

Die systematische bibliografische Recherche zu weiteren Untersuchungen (historischer Vergleich) erfolgte am 10.10.2018 in den beschriebenen Datenbanken. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A4 dokumentiert.

Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbleibenden 1.094 Treffer einem Screeningprozess unterzogen (siehe Abbildung 6), in dem sie gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Dabei wurden 1.069 der Treffer durch beide Reviewer schon anhand der Titel/Abstracts als eindeutig nicht relevant eingestuft. Die verbliebenen 25 Treffer wurden im Volltext gesichtet und auf Basis der Ein-und Ausschlusskriterien auf Relevanz überprüft. Es wurden fünf der überprüften Publikationen durch die Reviewer als relevant eingestuft und in den historischen Vergleich mit aufgenommen (siehe Tabelle 4-29).

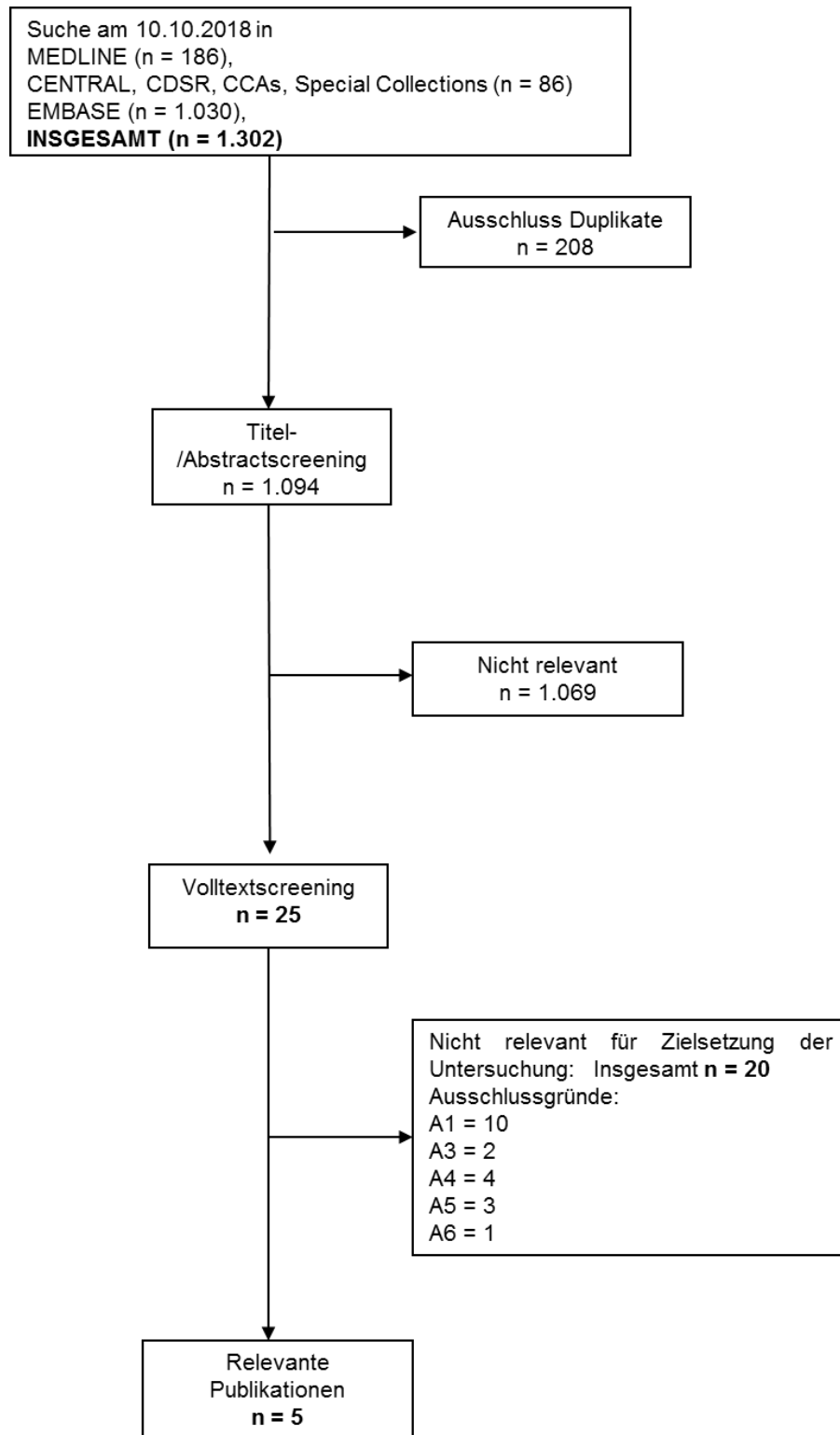


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem

Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche – Weitere Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem

Autoren	Jahr	Quelle
Bamias et al.	2007	[5]
Bellmunt et al.	2001	[6]
Carles et al.	2000	[7]
De Santis et al.	2012	[8]
Linardou et al.	2004	[9]

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Atezolizumab

Die Suche zur Identifizierung von weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studienregistern wurde im Zeitraum vom 18.10.2018 bis 23.10.2018 in den Registern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt. Dabei wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-30), zu der Ergebnisse vorliegen. Dabei handelt es sich um die Kohorte 1 der Studie IMvigor210 (NCT02951767; 2013-005486-39).

Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen 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)
NCT02951767 ^b (IMvigor210)	Clinicaltrials.gov [53] WHO ICTRP [54, 55] EU-CTR [56] PharmNet.Bund [57]	Ja	ja (Balar <i>et al.</i> , 2017 [19])	laufend (Ergebnisse publiziert / liegen in Register vor)
^a : Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ^b Weitere NCT der IMvigor210: NCT02108652 (bezieht sich auf Kohorte 2); die EU-CTR-Nummer 2013-005486-39 bezieht sich auf beide Kohorten EU-CTR: EU Clinical Trials Register, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, WHO: Weltgesundheitsorganisation				

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem

Die Suche zur Identifizierung von weiteren Untersuchungen (historischer Vergleich) aus Studienregistern wurde im Zeitraum vom 18.10.2018 bis 22.10.2018 in den Registern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt.

Tabelle 4-31: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem

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 relevanten Studien mit Ergebnissen in Studienregistern identifiziert				
^a : Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen 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 4-32: Studienpool – Weitere Untersuchungen

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])
Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab						
<i>Einarmige, prospektive Interventionsstudie</i>						
IMvigor210	ja	Ja	nein	ja [13-18, 58]	ja Clinicaltrials.gov [53] WHO ICTRP [54, 55] EU-CTR [56] PharmNet.Bund [57]	ja [19]
Weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem						
<i>RCT</i>						
De Santis 2012	nein	Nein	ja	nein	ja [59]	ja [8]
<i>Einarmige, prospektive Interventionsstudien</i>						
Bamias 2007	nein	Nein	ja	nein	nein	ja [5]
Bellmunt 2001	nein	Nein	ja	nein	nein	ja [6]
Carles 2000	nein	Nein	ja	nein	nein	ja [7]
Linardou 2004	nein	Nein	ja	nein	nein	ja [9]
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.						

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])
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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.

4.3.2.3.2.1 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.

Die der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Atezolizumab im ursprünglichen Anwendungsgebiet zu Grunde liegende Studie ist die einarmige Interventionsstudie IMvigor210. Diese beinhaltet auch Daten in der Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ (entsprechend IC2/3).

Darüber hinaus wurden für den Vergleich mit der zVT Carbo/Gem fünf weitere Studien aufgenommen.

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 4-33 dargestellt. Die Charakterisierung der Interventionen (zu bewertendes Arzneimittel und zVT) findet sich in Tabelle 4-34, und die Charakterisierung der für die Nutzenbewertung relevanten Studienpopulationen findet sich in Tabelle 4-35.

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

Tabelle 4-33 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab						
IMvigor210 (GO29293)	Einarmig, offen, unkontrolliert, Phase II	Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch gesichertem, lokal fortgeschrittenem (T4b, jedes N oder jedes T, N 2 – 3) oder metastasiertem UC (M1, Stadium IV), ECOG-PS 0-2, keine vorausgegangene Chemotherapie, nach festgelegten Kriterien. Für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet (GFR >30/<60ml/min) und/oder ECOG-PS 2 und/oder Hörverlust von 25 dB bei zwei benachbarten Frequenzen und/oder periphere Neuropathie ≥Grad 2).	Kohorte 1 Gesamtpopulation: Atezolizumab (n=119) IC2/3 Population: Atezolizumab (n=32)	Screening: Tag -28 bis Tag -1 Mediane Behandlungsdauer (Intervall): 15 Wochen (0-102) [Datenanalyse: 04.07.2016] Follow-up: 29,3 Monate (0,2-36,0) [Datenanalyse: 12.07.2017] Die Behandlung wurde bis zum Eintreten der folgenden Ereignisse forgesetzt: Erster Nachweis einer eindeutigen, radiologisch gesicherten Progression gemäß RECIST v1.1 Symptomatische Entgleisung aufgrund einer Progression (Prüfarzt) Intolerable Toxizität Andere Gesundheitsrisiken Andere Krebstherapie Schwangerschaft Follow-up (mindestens 6 Monate, erwartungsgemäß 12 Monate) bis zum Tod, Verlust des Patienten	USA (43 Zentren), Kanada (7 Zentren), Spanien (7 Zentren), Frankreich (3 Zentren), Vereinigtes Königreich (3 Zentren), Deutschland (3 Zentren), Italien (2 Zentren), Niederlande (1 Zentrum) Einschluss erster Patient: 13.05.2014 Einschluss letzter Patient: 20.03.2015 Letzte Datenanalyse: 12.07.2017	<u>Primärer Endpunkt:</u> Objektive Ansprechrate (partiell oder vollständig) ermittelt durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung gemäß RECIST v1.1 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS PFS, ermittelt durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung DOR, ermittelt durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				(„lost to follow-up“), Entzug der Einverständniserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor.		
<i>Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem (historischer Vergleich)</i>						
Bamias 2007	Einarmig, prospektiv	Patienten mit histologisch gesichertem UC (inoperabel, wiederkehrend oder metastasiert) mit messbarer Erkrankung nach RECIST. Keine vorangegangenen Chemotherapien. ECOG-PS: 0-3. Patienten für eine Cisplatin- basierte Therapie ungeeignet (ECOG-PS \geq 2 und/oder Kreatinin-Clearance <50 ml/min)	Kombinations- therapie mit Gemcitabin plus Carboplatin (n=34)	Mediane Behandlungsdauer (Intervall): 6 Zyklen (1-17), entsprechend 2-34 Wochen Follow-up: Median 8 Monate	2 Zentren (Griechenland) Rekrutierung: November 2003 bis Mai 2006	<u>Primärer Endpunkt:</u> Objektive Ansprechrate <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS, PFS, Verträglichkeit
Bellmunt 2001	Einarmig, prospektiv (Dosisfindungs- studie)	Patienten mit histologisch gesichertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC; WHO PS von 0, 1, 2. Patienten für eine Cisplatin- basierte Therapie ungeeignet (PS 2 und/oder Kreatinin- Clearance <60 ml/min) Vorangegangene Chemotherapien erlaubt bei metastasierter Erkrankung oder	Kombinations- therapie mit Gemcitabin plus Carboplatin (n=16)	Mediane Behandlungsdauer (Intervall): 4 Zyklen (2-6), entsprechend 6-18 Wochen Follow-up: Median 8 Monate	Keine Angaben zum Ort der Durchführung. Rekrutierung: Juni 1997 – Juli 1998	<u>Primärer Endpunkt:</u> Toxizität <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Tumoransprechen (post-hoc)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		im adjuvanten/neoadjuvanten Setting.				
Carles 2000	Einarmig, prospektiv	Patienten mit histologisch gesichertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC (T4bN0M0 oder Tx N1–3 M0–1), messbare Erkrankung nach WHO Kriterien. Karnofsky PS $\geq 50\%$. Kreatinin-Clearance 20-55 ml/min. Keine vorangegangenen Chemotherapien.	Kombinations-therapie mit Gemcitabin plus Carboplatin (n=17)	Mediane Behandlungsdauer (Intervall): 4 Zyklen (1-7), entsprechend 12 Wochen (3-21)	Hospital del Mar, Barcelona, Spanien. Rekrutierung: 1997 - 1998	<u>Primärer Endpunkt:</u> Tumoransprechrates, Rate der unerwünschten Ereignisse <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Medianes Überleben
De Santis 2012	RCT, offen, parallel, Phase II/III	Patienten mit histologisch bestätigtem UC, nicht entfernten Lymphknoten (N+), Fernmetastasen (M1, Stadium IV), oder nicht operabler Primärtumor (T3-4) mit messbarer Erkrankung nach RECIST wurden eingeschlossen; WHO PS von 0, 1, 2. Keine vorangegangene zytotoxische oder biologische systemische Behandlung. Patienten für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet (PS 2 und/oder GFR 30-60 ml/min).	Carbo/Gem-Arm: Kombinations-therapie mit Gemcitabin plus Carboplatin (n=119)	Mediane Behandlungsdauer (Intervall): 4 Zyklen (1-23). Es wurden median 13,9 Wochen (1-36,1) genannt. Follow-up: Median 4,5 Jahre	Die Studie wurde in 29 Zentren in 11 Ländern durchgeführt. Rekrutierung: März 2001 - März 2008	<u>Primärer Endpunkt:</u> OS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtansprechrates, PFS, Toxizität, Lebensqualität

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Linardou 2004	Einarmig, prospektiv, Phase II	Patienten mit histologisch oder zytologisch gesichertem, inoperablem oder metastasiertem UC mit messbarer Erkrankung; ECOG-PS: 0-3 Einschlusskriterien: ECOG-PS 3 oder GFR <50 ml/min oder Alter >75 Jahre Keine vorangegangenen Chemotherapien für fortgeschrittene Erkrankung.	Kombinations- therapie mit Gemcitabin plus Carboplatin (n=58)	Mediane Behandlungsdauer (Intervall): 6 Zyklen (0-7), entsprechend 18 Wochen (0-21) Follow-up: 13,5 Monate (0,2-21,3)	Multizentrische Studie Rekrutierung: August 2000 bis Mai 2002	<u>Primärer Endpunkt:</u> ORR <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS, TTP, Verträglichkeit
DCO: Data cut-off; PS: Performance Status; TCC: Übergangszellkarzinom (des Urothels); UC: Urothelkarzinom Quellen: Aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt: 4. Juli 2016) [16] Aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt: 12. Juli 2017) [17, 18]; Bamias 2007 [5]; Bellmunt 2001 [6]; Carles 2000 [7]; De Santis 2012 [8]; Linardou 2004 [9]						

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Intervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab		
IMvigor210	Kohorte 1: Atezolizumab 1.200 mg i.v. alle 21 Tage als Monotherapie	<p><u>Vorbehandlung</u></p> <p>Keine Vorbehandlung mit Chemotherapie für lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes oder rezidivierendes Urothelkarziom. Jede zugelassene Krebstherapie einschließlich Chemo- oder Hormontherapie ab drei Wochen vor Studienbeginn verboten; Ausnahmen: palliative Radiation von Knochenmetastasen oder Weichgewebsläsionen bis spätestens 7 Tage vor Baseline-Bildgebung, Hormonersatztherapie oder orale Kontrazeptiva.</p> <p>Bei Patienten mit vorangegangener adjuvanter/neoadjuvanter Chemotherapie oder Chemoradiatio musste die letzte Behandlung >12 Monate zurückliegen.</p> <p>Vorangehende lokale intravesikale Chemotherapie oder Immuntherapie bis zu vier Wochen vor Beginn der Prüfbehandlung erlaubt.</p> <p>Vorbehandlung mit Anti-CTLA-4 nur erlaubt, wenn seit der letzten Dosis mindestens fünf Halbwertszeiten vergangen waren (etwa 75 Tage) und keine schweren immunvermittelten Reaktionen auf Anti-CTLA-4 bekannt waren.</p> <p>Vorherige Behandlung mit Krebsvakzinen oder zellulärer Immuntherapie war erlaubt.</p> <p>Behandlung mit systemischen Immunstimulantien nur bis 6 Wochen oder 5 Halbwertszeiten des Arzneimittels vor erster Prüfbehandlung erlaubt.</p> <p>Behandlung mit systemischen Immunsuppressiva nur bis zwei Wochen vor erster Prüfbehandlung erlaubt. Ausnahmen: Akutbehandlung mit systemischen Immunsuppressiva in niedriger Dosis mit Zustimmung des klinischen Monitors erlaubt (z.B.: Einzeldosis Dexamethason gegen Übelkeit). Inhalative Kortikosteroide und Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden oder Mineralkortikoiden (z.B. bei NNR-Insuffizienz) in physiologischen Dosen erlaubt.</p> <p>Keine Prämedikation vor der ersten Dosis von Atezolizumab erlaubt, Prämedikation im Ermessen des Prüfarztes nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor vor den nachfolgenden Infusionen erlaubt.</p> <p><u>Erlaubte Begleitbehandlung</u></p> <p>Symptomatische Behandlung infusionsbedingter Reaktionen z. B. mit Paracetamol, Ibuprofen, Diphenhydramin, Famotidin, einem anderen H₂ Rezeptor-Antagonisten oder anderen standardmäßig</p>

Studie	Intervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<p>üblichen Arzneimitteln .</p> <p>Begleitende, systemische Kortikosteroide und Tumor-Nekrose-Faktor-α-Inhibitoren im Ermessen des Prüfarztes nach Rücksprache mit dem klinischen Monitor erlaubt.</p> <p>Inhalative Kortikosteroide und Mineralkortikoide für Patienten mit orthostatischer Hypotonie oder NNR-Insuffizienz erlaubt.</p> <p>Megestrol als Appetitstimulans erlaubt.</p> <p>Influenza-Impfung nur während der Influenza-Saison (etwa Oktober bis März; Influenza-Lebendimpfstoffe nicht erlaubt).</p> <p>Hormontherapie mit Agonisten des Gonadotropin-freisetzenden Hormons oder Antagonisten zur Behandlung von Prostatakrebs, orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie, prophylaktische oder therapeutische Antikoagulationstherapie erlaubt.</p>		
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem (historischer Vergleich)		
Bamias 2007	Gemcitabin 1.250 mg/m ² i.v. an Tag 1, plus Carboplatin (Ziel-AUC von 2,5) an Tag 1, alle zwei Wochen	G-CSF wurde nur bei neutropenischem Fieber verabreicht oder wenn eine häufige Anpassung der Dosierung aufgrund von Neutropenie erforderlich war.
Bellmunt 2001	Gemcitabin 1.000 mg/m ² i.v. an Tag 1 und 8, plus Carboplatin (Ziel-AUC von 4,5-5) an Tag 1, alle 3 Wochen	Nach dem Einschluss von 8 Patienten wurde die Dosis von Carboplatin von einer Ziel-AUC von 5 auf 4,5 reduziert.
Carles 2000	Gemcitabin 1.000 mg/m ² i.v. an Tag 1 und 8, plus Carboplatin (Ziel-AUC von 5) an Tag 1, alle 3 Wochen	Ondansetron (8 mg) and Dexamethason wurden zur Kontrolle von Erbrechen verabreicht.
De Santis 2012	Gemcitabin 1.000 mg/m ² i.v. an Tag 1 und 8, plus Carboplatin (Ziel-AUC von 4,5) an Tag 1, alle 3 Wochen	G-CSF bei Patienten mit nicht ausreichender Dosismodifikation erlaubt.
Linardou 2004	Gemcitabin 1.000 mg/m ² i.v. an Tag 1 und 8, plus Carboplatin (Ziel-AUC von 4) an Tag 1, alle 3 Wochen	G-CSF im Falle von Neutropenie vom Grad 3/4
<p>Quellen: Aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015) [14]; Bamias 2007 [5]; Bellmunt 2001 [6]; Carles 2000 [7]; De Santis 2012 [8]; Linardou 2004 [9]</p>		

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

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Baseline-Charakteristika	IMvigor210 (Kohorte 1) Gesamtpopulation	IMvigor210 (Kohorte 1) IC2/3	Bamias 2007	Bellmunt 2001	Carles 2000	De Santis 2012 (Carbo/Gem-Arm)	Linardou 2004
N (Patienten eingeschlossen)	119	32	34	16	17	119	56
Alter [Jahre]: Median (Intervall)	72 (51-92)	67 (51-86)	75,5 (57-84)	68 (47-75)	69 (54-78)	70 (36-87)	75 (54-86)
Geschlecht: W/M [%]	19,3/80,7	18,8/81,3	17,6/82,4	25,0/75,0	23,5/76,5	24,4/75,6	14,3/85,7
ECOG/Karnofsky PS (% Patienten)	ECOG-PS: 0 (37,8) 1 (42,0) 2 (20,2)	ECOG-PS: 0 (43,8) 1 (28,1) 2 (28,1)	ECOG-PS: 0/1 (32) 2/3 (68)	ECOG-PS: 0 (18,8) 1 (62,5) 2 (18,8)	Karnofsky PS: 100 (11,8) 90 (5,9) 80 (41,2) 70 (35,3) 50 (5,9)	ECOG-PS: 0 (16,8) 1 (38,7) 2 (44,5)	ECOG-PS: 0 (14) 1 (39) 2 (23) 3 (23)
Kreatinin-Clearance [ml/min]	Clearance (% Patienten) <60 (70,6) ≥60 (29,4)	Clearance (% Patienten) <60 (65,6) ≥60 (34,4)	Median (Intervall) 45 (30–80)	Clearance (% Patienten) <30 ml/min (25,0) 30-60 ml/min (56,3) >60 ml/min (18,8)	Median (Intervall) 50 (21-55)	Median (Intervall) 50 (31-128)	Median (Intervall) 50 (30-87,5)
ECOG-PS 2 plus Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min: n (%)	8 (6,7)	4 (12,5)	k.A.	k.A.	k.A.	32 (26,9)	k.A.

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

Baseline-Charakteristika	IMvigor210 (Kohorte 1) Gesamtpopulation	IMvigor210 (Kohorte 1) IC2/3	Bamias 2007	Bellmunt 2001	Carles 2000	De Santis 2012 (Carbo/Gem-Arm)	Linardou 2004
Primärtumor-Lokalisation:							
Blase	77 (64,7)	23 (71,9)	30 (88)	k.A.	k.A.	90 (75,6)	56 (100)
Nierenbecken	20 (16,8)	3 (9,4)	3 (9)			12 (10,1)	
Ureter	13 (10,9)	4 (12,5)	1 (3)			12 (10,1)	
Urethra	8 (6,7)	2 (6,3)				3 (2,5)	
Andere	1 (0,8)	0 (0,0)				2 (1,7)	
n (%)							
Viszerale Metastasen:							
ja	78 (65,5)	18 (56,3)	15 (44)	8 (50)	k.A.	55 (46,2)	24 (43)
nein	41 (34,5)	14 (43,8)	19 (56)	8 (50)		64 (53,8)	32 (57)
n (%)							
Lebermetastasen:			k.A.				
ja	25 (21,0)	8 (25,0)		3 (18,8)	2 (11,8)	20 (16,8)	10 (18)
nein	94 (79,0)	24 (75,0)		13 (81,2)	15 (88,2)	99 (83,2)	
n (%)							
Bajorin-Risikofaktoren:			k.A.	k.A.	k.A.		k.A.
0	35 (29,4)	10 (31,3)				45 (37,8)	
1	66 (55,5)	17 (53,1)				40 (33,6)	
2	18 (15,1)	5 (15,6)				34 (28,6)	
n (%)							
k.A.: keine Angaben; M: männlich; n: Anzahl der Patienten mit Baseline-Charakteristikum; W: weiblich							
Quellen: Aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 4. Juli 2016) [14]; Bamias 2007 [5]; Bellmunt 2001 [6]; Carles 2000 [7]; De Santis 2012 [8]; Linardou 2004 [9]							

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.

IMvigor210

Design der Studie

Die Studie IMvigor210 (GO292923) ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase II, welche in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und den internationalen Richtlinien für gute klinische Praxis (ICH E-6-Guidelines for Good Clinical Practice) durchgeführt wurde. Primäres Ziel der Studie war die Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab bei Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet sind. Für diese Patienten besteht ein erheblicher Bedarf für neue Interventionen mit reduzierter Toxizität und besserer Wirksamkeit im Vergleich zum gegenwärtigen Therapiestandard. Die Patienten wurden in IMvigor210 zwei Kohorten zugeordnet (siehe Abbildung 7): Patienten, die bislang keine Chemotherapie zur Behandlung der Grunderkrankung erhalten hatten und die für eine Erstlinientherapie mit Cisplatin ungeeignet waren (Kohorte 1, bewertungsrelevant, davon 32 IC2/3 Patienten), und Patienten, deren Erkrankung während oder nach mindestens einer Platin-basierter Therapie fortgeschritten war (Kohorte 2, nicht bewertungsrelevant).

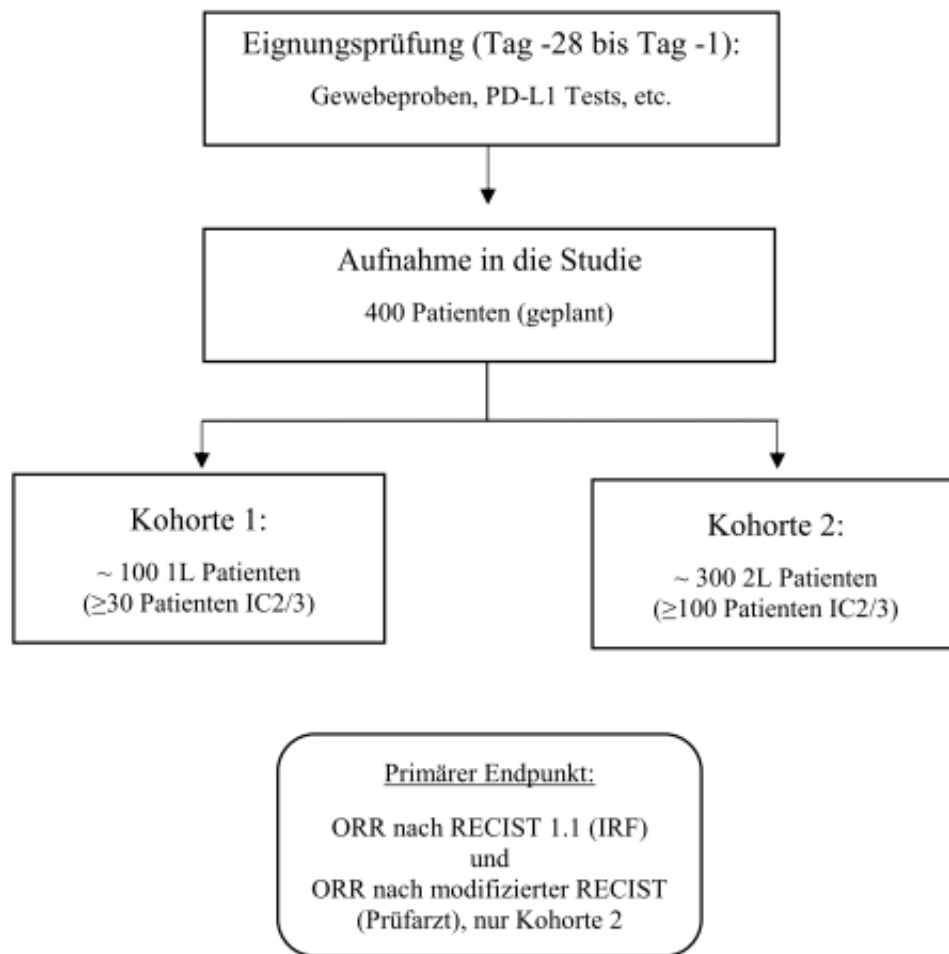


Abbildung 7: Geplantes Design der IMvigor210-Studie

1L: Erstlinienbehandlung; 2L: Zweitlinienbehandlung; IC: Tumor-infiltrierende Immunzellen; IRF: Unabhängige Bewertungseinrichtung

Die Studie bestand aus einer Screening-, Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase. Die Patienten wurden so lange hinsichtlich des Überlebens überwacht, bis alle Patienten verstorben oder bei der Nachbeobachtung verloren gegangen waren („lost to follow-up“) oder der Sponsor entschieden hatte, die Studie zu beenden, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Aufgrund des einarmigen, nicht-randomisierten Designs der Studie IMvigor210 beinhaltet die ITT-Population gemäß Studienprotokoll alle behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation Atezolizumab erhalten hatten. Wegen des Vorliegens einer einarmigen Studie als relevanter Evidenz für die Bewertung von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wird unter adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips die Einhaltung eines konsekutiven Patienteneinschlusses verstanden (Definition siehe 4.4.1). Weitere Angaben zum Design der Studie sind in Tabelle 4-74 (Anhang 4-E) aufgeführt.

In diesem Dossier ist die Kohorte 1 der IMvigor210 (insgesamt 119 Patienten, davon 32 IC2/3 Patienten) die bewertungsrelevante Population, alle folgenden Angaben beziehen sich

deshalb auf diese Population (das gegenständliche Anwendungsgebiet umfasst die IC2/3 Patienten). Die Kohorte 2 wird im Weiteren nicht mehr berücksichtigt.

Studienpopulation

Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit histologisch oder zytologisch gesichertem lokal fortgeschrittenem (T4b, jedes N oder jedes T, N 2–3) oder metastasiertem (M1, Stadium IV) UC, einem ECOG-PS von 0–2 und einer Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen konnten an der Studie teilnehmen. Voraussetzungen für den Einschluss in die Studie waren eine messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 sowie eine adäquate hämatologische Funktion und adäquate Endorganfunktion (Leber- und Nierenfunktionstests, Koagulationstests). Nur Patienten, deren Tumore histologisch hinreichend gesichert waren und von denen ausreichend Gewebe für die PD-L1-Testung verfügbar war, konnten an der Studie teilnehmen. Es wurden nur Patienten in die Kohorte 1 eingeschlossen, die nicht mit einer Chemotherapie in der gegenständlichen Indikation vorbehandelt waren. Patienten, die sich zuvor einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie oder einer Chemo-/Strahlentherapie unterzogen hatten, galten als nicht vorbehandelt, wenn das therapiefreie Intervall mindestens 12 Monate betrug. Eine vorherige lokale, intravesikuläre Therapie oder Immuntherapie war erlaubt, vorausgesetzt die Behandlung war mindestens vier Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen worden. Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-74 (Anhang 4-E) dargestellt.

Die für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeigneten Patienten mussten mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Eingeschränkte Nierenfunktion (GFR >30 und <60 ml/min)
- Hörverlust von 25 dB bei zwei angrenzenden Frequenzen
- Periphere Neuropathie des Grades ≥ 2
- ECOG-PS von 2

Gesamtpopulation

Das mittlere Alter der Patienten betrug 71,8 Jahre (Bereich: 51–92 Jahre) und die Mehrzahl der Patienten war männlich (80,7%). Die Patienten waren mehrheitlich kaukasischer Herkunft (90,8%). Einen prognostisch ungünstigen ECOG-PS von 2 wiesen 20,2% der Patienten auf, und 69,7% der Patienten hatten eine eingeschränkte Nierenfunktion, während bei einem Anteil der Patienten (6,7%) beide Kriterien erfüllt waren. Eine eingeschränkte Nierenfunktion war der häufigste Grund, aus dem die Patienten für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet waren. Der Anteil der Patienten mit viszerale Metastasen und einer Kreatinin-Clearance von 60 ml/min oder niedriger war mit 65,5% bzw. 70,6% hoch. Bei 15,1% der Patienten lagen zwei Bajorin-Risikofaktoren vor. Bei dem Patientenkollektiv handelt es sich daher um ältere Patienten mit insgesamt ungünstiger Prognose. Alle Patienten (100%) hatten mindestens eine Begleiterkrankung. Die häufigsten Begleiterkrankungen ($\geq 20\%$) waren

Hypertonie (64,7%), Rückenschmerz (28,6%), Obstipation (27,7%), Ermüdung (26,9%), Hyperlipidämie (25,2%) und gastroösophageale Refluxerkrankung (22,7%) [14].

Bei insgesamt 64,7% der Patienten war der Primärtumor in der Blase lokalisiert, und bei der Mehrzahl der Patienten war die Erkrankung zu Studienbeginn bereits metastasiert (92,4%). Neben der hohen Zahl von Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts, die prognostisch ungünstig sind [60], weist auch der geringe Anteil von Patienten ohne Fernmetastasierung (26% hatten ausschließlich Lymphknotenmetastasen) das Patientenkollektiv als stark risikobelastet aus.

27,7% der Patienten waren intravesikulär mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vorbehandelt worden, und 34,5% hatten sich zuvor einer Zystektomie unterzogen. Eine vorherige Radiotherapie wurde bei nur 12 Patienten (10,1%) dokumentiert. Die Mehrzahl der Patienten hatte vor Studienbeginn keine systemische Therapie erhalten (82,4%).

Die Verteilung des PD-L1-Status der Tumor-infiltrierenden Zellen (Tumor-infiltrating immune cells, IC) war weitgehend ausgeglichen (IC0 32,8%, IC1 40,3%, IC2/3 26,9% der Gesamtpopulation). Die demographischen Charakteristika waren zwischen den IC-Subgruppen insgesamt vergleichbar [14].

Patienten mit IC2/3

Bei 32 Patienten (26,9% der Gesamtpopulation) wurde auf $\geq 5\%$ der Immunzellen im Tumor-Mikromilieu der Biomarker PD-L1 exprimiert. Das mediane Alter dieser Patienten lag mit 67 Jahren (Bereich: 51-86 Jahre) etwas niedriger als in der Gesamtpopulation, das Geschlechterverhältnis war mit 81,3% Männern dagegen identisch. Die Patienten waren mehrheitlich kaukasischer Herkunft (87,5%). Einen prognostisch ungünstigen ECOG-PS von 2 wiesen 28,1% der Patienten auf, dafür waren aber 43,8% in der günstigsten Kategorie PS 0. 65,6% der Patienten hatten eine eingeschränkte Nierenfunktion, während bei einem deutlich höheren Anteil der Patienten (12,5% vs. 6,7% in der Gesamtpopulation) beide Kriterien erfüllt waren. Eine eingeschränkte Nierenfunktion war der häufigste Grund, aus dem die Patienten für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet waren. Der Anteil der Patienten mit viszerale Metastasen und einer Kreatinin-Clearance von 60 ml/min oder niedriger war mit 56,3% bzw. 65,6% hoch. Bei 15,6% der Patienten lagen zwei Bajorin-Risikofaktoren vor. Bei dem Patientenkollektiv handelt es sich daher um ältere Patienten mit insgesamt ungünstiger Prognose. [16]

Bei insgesamt 71,9% der Patienten war der Primärtumor in der Blase lokalisiert, und bei der Mehrzahl der Patienten war die Erkrankung zu Studienbeginn bereits metastasiert (90,6%). Neben der hohen Zahl von Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts, die prognostisch ungünstig sind [60], weist auch der geringe Anteil von Patienten ohne Fernmetastasierung (34,4% hatten ausschließlich Lymphknotenmetastasen) das Patientenkollektiv als stark risikobelastet aus.

18,8% der Patienten waren intravesikulär mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vorbehandelt worden, und 40,6% hatten sich zuvor einer Zystektomie unterzogen. Eine vorherige

Radiotherapie wurde bei nur 6 Patienten (18,8%) dokumentiert. Die Mehrzahl der Patienten hatte vor Studienbeginn keine systemische Therapie erhalten (75,0%).

Intervention

Die Patienten wurden alle drei Wochen in den Studienzentren mit 1.200 mg Atezolizumab i.v. behandelt. Nur geschultes Studienpersonal durfte die Infusionen verabreichen. Die erste Dosis wurde über 60 Minuten (± 15) unter Überwachung der Vitalzeichen infundiert. Bei guter Verträglichkeit konnten die nachfolgenden Infusionen über 30 Minuten (± 30) verabreicht werden. Ab der zweiten Infusion war eine Vorbehandlung im Ermessen des Prüfarztes nach Absprache mit dem medizinischen Monitor erlaubt. Dosismodifikationen waren nicht vorgesehen, im Falle von z. B. infusionsbedingten Reaktionen konnten die Infusionen allerdings nach festgelegten Regeln verzögert verabreicht werden. Die Patienten wurden bis zur Dokumentation einer radiologisch gesicherten Progression nach RECIST v1.1 behandelt.

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt für die Kohorte 1 war die durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung (IRF) ermittelte ORR gemäß RECIST v1.1. Der Endpunkt war als Anteil derjenigen Patienten definiert, deren bestes Ergebnis ein PR oder CR war.

Die primäre Wirksamkeitsanalyse der ORR umfasste alle Patienten der ITT-Population mit messbarer Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu Baseline. In die ITT-Population wurden alle Patienten eingeschlossen, die die Studienmedikation Atezolizumab unabhängig von der Dosis erhalten hatten.

Studiendauer

Der erste Patient wurde am 13.05.2014 und der letzte Patient am 20.03.2015 in die Studie eingeschlossen. Der Datenschnitt der primären Analyse für die Kohorte 1 war der Zeitpunkt, zu dem der letzte eingeschlossene Patient protokollgemäß zumindest über eine Dauer von 24 Wochen beobachtet worden war; dies war der 14.09.2015. Zu diesem Zeitpunkt waren die Daten zum OS noch nicht „reif“.

Datenschnitte

Eine Analyse zur Entscheidung über die Weiterführung der Studie („futility analysis“) war nach Einschluss der ersten 100 Patienten in Kohorte 2, die mindestens 18 Wochen nachbeobachtet worden waren, prospektiv geplant. Die Entscheidung basierte auf Daten zur durch die Prüfarzte ermittelten ORR gemäß RECIST v1.1. sowie auf Daten zur Verträglichkeit. Ein unabhängiges Daten-Koordinierungszentrum stellte dem Expertengremium die Daten zur Verfügung. Am 09.04.2015 empfahl das Expertengremium, die Studie ohne Modifikationen fortzusetzen.

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse der Kohorte 2 (Nachbeobachtung des letzten Patienten über mindestens 24 Wochen) war eine Zwischenauswertung der Kohorte 1 prospektiv geplant. In dieser Zwischenauswertung wurden Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts über mindestens 24 Wochen nachbeobachtet worden waren (1. Datenschnitt

vom 5. Mai 2015). Die Primäranalyse der Kohorte 1 fand statt, nachdem der letzte eingeschlossene Patient dieser Kohorte 24 Wochen nachbeobachtet worden war (2. Datenschnitt vom 14. September 2015). Der darauffolgende 3. Datenschnitt wurde am 14. März 2016 aufgrund einer FDA-Anforderung durchgeführt, ein Jahr nach Einschluss des letzten Patienten in Kohorte 1. Der 4. Datenschnitt wurde am 4. Juli 2016 durchgeführt, um die Fragen der EMA im Zulassungsprozess zu beantworten. Der 5. Datenschnitt wurde am 12. Juli 2017 durchgeführt, um einer Post-Marketing-Verpflichtung der FDA nachzukommen.

Tabelle 4-36: Datenschnitte in Studie IMvigor210

Auswertungen Kohorte 1	Datenschnitt	Rationale
Erster Datenschnitt N=118 (ITT) Medianes FU: 4,2 Monate	05. Mai 2015 [14]	Prospektiv geplante Zwischenauswertung
Zweiter Datenschnitt N=119 (ITT) Medianes FU: 8,5 Monate (FU-Periode \geq 6 Monate)	14. September 2015 [13]	Primäranalyse für ORR
Dritter Datenschnitt N=119 (ITT) Medianes FU: 14,4 Monate (FU-Periode \geq 12 Monate)	14. März 2016 [15]	Auf Anfrage der FDA; ein Jahr nachdem der letzte Patient in die Kohorte 1 der Studie eingeschlossen wurde
Vierter Datenschnitt N=119 (ITT) Medianes FU: 17,2 Monate (FU-Periode \geq 15 Monate)	04. Juli 2016 [16]	Durchgeführt um Fragen der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses zu beantworten
Fünfter Datenschnitt N=119 (ITT) Medianes FU: 29,3 Monate (Gesamtpopulation) bzw. 29,1 Monate (IC2/3 Population) (FU-Periode \geq 24 Monate)	12. Juli 2017 [17, 18]	Im Rahmen einer Post-Marketing-Verpflichtung wurde Genentech Inc. (Roche) von der FDA aufgefordert, die mediane Dauer des Ansprechens für alle Patienten der Studie IMvigor210 zu erheben.
FU Periode: in Bezug auf den letzten eingeschlossenen Patienten (30 März 2015); ITT: Intention-to-treat-Population; FU: Follow-Up		

Im Rahmen dieses Dossiers werden zu den Wirksamkeitsendpunkten alle Daten aus den vorliegenden Datenschnitten dargestellt. Für den primären Endpunkt ORR wird gemäß Studienprotokoll der 2. Datenschnitt als maßgeblich angesehen. Zu diesem Zeitpunkt wird ORR aufgrund der Fallzahlberechnungen als „reif“ betrachtet und deswegen eine statistische Auswertung als aussagekräftig angesehen. Das ORR bildet das Tumoransprechen ab, welches dem Progress im zeitlichen Verlauf vorgelagert ist. Deshalb können die weiteren Morbiditätsendpunkte PFS und DOR, welche den Progress betrachten, nicht zum gleichen Zeitpunkt wie ORR als reif angesehen werden. Das Gleiche gilt für den Mortalitätsendpunkt OS, der durch das Ereignis Tod definiert wird. Für die Endpunkte PFS, DOR und OS wird deshalb der 5. Datenschnitt vom 12. Juli 2017 als der maßgebliche Zeitpunkt betrachtet.

Insbesondere für die Analysen des historischen Vergleichs zum OS (Gesamtüberleben und 1-Jahres Überlebensrate) wurde dieser Datenschnitt herangezogen.

Die Verträglichkeitsanalysen basieren auf dem letzten zur Verfügung stehenden Datenschnitt (12. Juli 2017), da sich das Nebenwirkungsprofil von Atezolizumab auf Grundlage der kumulativen Verträglichkeitsdaten am sinnvollsten beurteilen lässt. Dies gilt auch für die Analysen des historischen Vergleichs.

Analysepopulation und Patientenfluss

In die Analyse des ersten Datenschnitts wurden 122 Patienten der Kohorte 1 eingeschlossen, von denen 118 mit Atezolizumab behandelt worden waren [14].

Zum Zeitpunkt der primären Analyse zur ORR (14.09.2015) umfasste die Kohorte 1 123 Patienten, von denen 119 Patienten mit Atezolizumab behandelt worden waren. Zwei Patienten der ursprünglichen Kohorte 2 (IC0 und IC1) und ein Patient der ursprünglichen Kohorte 1 (IC0) wurden der jeweils anderen Kohorte zugeteilt, da die ursprüngliche Zuteilung (05.05.2015) nach erneuter Überprüfung inkorrekt gewesen war (siehe Abbildung 42). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 72,3% der behandelten Patienten die Behandlung beendet. Insgesamt 46 Patienten waren verstorben (37,0% innerhalb von ≤ 30 Tagen und 63,0% nach > 30 Tagen nach der letzten Dosis). Insgesamt 52 Patienten (43,7%) der Kohorte 1 hatten die Studie abgebrochen, von denen die meisten verstorben waren (46 von 119; 38,7%) [13]. Die Gesamtpopulation, die auswertbare ORR- und die Sicherheits-Population umfassten jeweils 119 Patienten (96,7%) d. h. alle Patienten, die mindestens einmal Atezolizumab erhalten hatten. Alle Patienten waren über mindestens 24 Wochen beobachtet worden [13].

Von den 119 Patienten waren 32 Patienten IC2/3. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 68,8% der behandelten IC2/3 Patienten der Kohorte 1 die Behandlung beendet, davon die meisten wegen einer Krankheitsprogression (15 von 32; 46,9%). Insgesamt 16 Patienten (50,0%) der IC2/3 Patienten der Kohorte 1 hatten die Studie abgebrochen, von denen die meisten verstorben waren (14 von 32; 43,8%).

Das in die IMvigor210-Studie eingeschlossene Patientenkollektiv ist hinsichtlich demographischer und anderer Charakteristika für Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem UC repräsentativ. Es handelt sich um ältere Patienten (Median: 72 Jahre in der Gesamtpopulation, 67 Jahre bei den IC2/3 Patienten) mit Komorbidität, die für eine Cisplatin-basierte Intervention nicht geeignet sind. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt in Deutschland 73 bzw. 77 Jahre bei Männern bzw. Frauen [29], sodass für die oben angeführten Kriterien eine Vergleichbarkeit mit dem deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

Die meisten der Studienzentren befanden sich in den USA (43 Zentren), sieben Zentren lagen in Kanada und 19 Zentren in Europa, einschließlich der drei Zentren in Deutschland. Vierzehn der ursprünglich 123 eingeschlossenen Patienten der Kohorte 1 stammten aus Europa, sechs Patienten aus Kanada und 103 Patienten aus den USA. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten der Kohorte 1 der Studie IMvigor210 war kaukasischer Herkunft

(90,8% in der Gesamtpopulation, 87,5% bei den IC2/3 Patienten) [14]; auch in dieser Hinsicht ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet.

Carbo/Gem-Vergleichsstudien – historischer Vergleich

Die für den historischen Vergleich relevanten Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in Tabelle 4-35 dargestellt.

Bamias 2007

Die prospektiv geplante, einarmige Phase II-Studie wurde in zwei Zentren in Griechenland durchgeführt. Sie umfasste 34 Patienten mit fortgeschrittenem UC, die für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet waren (siehe Anhang 4-E). Die Patienten mussten mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: ECOG Performance-Status ≥ 2 , reduzierte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) oder andere Komorbiditäten, die eine Cisplatin-Anwendung ausschließen, wie beispielsweise eine herabgesetzte kardiale Funktion, eine vorbestehende Grad 2-Neuropathie oder ein Hörverlust jeden Grades.

Eingeschlossen wurden Patienten mit ECOG Performance-Status 0-3, die keine Chemotherapie für die definierte Erkrankung erhalten hatten. Vorangegangene adjuvante oder neo-adjuvante Chemotherapie war erlaubt, wenn vor Studieneinschluss ein mindestens 12 Monate langes therapiefreies Intervall vorlag.

Carboplatin wurde i.v. an Tag 1 alle zwei Wochen verabreicht. Die Dosierung entsprach einer Ziel-AUC von 2,5 (Calvert-Berechnung). Gemcitabin 1.250 mg/m² wurde an Tag 1 als intravenöse Infusion verabreicht. Es waren 8 Zyklen geplant, die Behandlung konnte jedoch für Therapieresponder fortgesetzt werden.

Primäres Ziel der Studie war die Erhebung der ORR, sekundäre Ziele waren die Erhebung des OS, des PFS und der Verträglichkeit. Alle eingeschlossenen Patienten gingen in die Auswertung der Verträglichkeit ein. Von 34 Patienten standen 11 Patienten (32,4%) nicht für die Beurteilung des Therapieansprechens zur Verfügung, da sie entweder gestorben waren (n=8) oder die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten (n=3). Diese Patienten wurden nach dem Intention-to-treat-Konzept als Non-Responder gewertet [5].

Bellmunt 2001

Das Ziel der prospektiv geplanten, einarmigen Studie war die Erhebung des Sicherheitsprofils der Kombinationstherapie von Gemcitabin mit Carboplatin bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem UC (siehe Anhang 4-E).

Eingeschlossen wurden 16 Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet waren (WHO Performance-Status 2 und/oder Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min). Eine vorangegangene Chemotherapie für eine metastasierte Erkrankung (2 Patienten) oder eine adjuvante/neoadjuvante Behandlung (3 Patienten) waren erlaubt. Patienten mit einem WHO Performance-Status von 3 oder 4 wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Gemcitabin 1.000 mg/m² wurde in einer intravenösen Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1 und 8 alle drei Wochen verabreicht. Carboplatin wurde i.v. über eine Stunde an Tag 1 alle drei Wochen mit einer Ziel-AUC von 5 verabreicht. Aufgrund schwerer hämatopoetischer Nebenwirkungen wurde die Ziel-AUC von Carboplatin nach dem Einschluss von acht Patienten für die nachfolgenden acht Patienten auf 4,5 reduziert.

Neben der Bestimmung einer sicheren Dosierung der Intervention wurden post-hoc die Ansprechraten auf die Behandlung erhoben. Alle eingeschlossenen Patienten gingen in die Auswertung der Endpunkte ein [6].

Carles 2000

Die Studie war eine prospektiv geplante einarmige Phase II-Studie, die in drei Zentren durchgeführt wurde. Ziel der Studie war die Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem UC, die wegen einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet waren (siehe Anhang 4-E).

Eingeschlossen wurden 17 Patienten unter 80 Jahren, die nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelt waren. Relevante Einschlusskriterien waren: ein Karnofsky Performance-Status $\geq 50\%$, eine normale kardiovaskuläre Funktion und eine normale Leberfunktion, eine Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 55 ml/min und mindestens eine messbare Läsion.

Gemcitabin 1.000 mg/m² wurde i.v. an den Tagen 1 und 8 verabreicht. Intravenöse Infusionen von Carboplatin mit einer Ziel-AUC von 5 wurden an Tag 1 des 3-wöchigen Zyklus verabreicht. Die Behandlung wurde nach maximal 6 Zyklen oder nach Krankheitsprogression beendet.

Primäre Zielkriterien waren die Ansprechraten und die Rate relevanter unerwünschter Ereignisse. Als sekundärer Endpunkt wurde das OS erhoben. Alle Patienten wurden in die Auswertung der Verträglichkeit und des OS eingeschlossen. Aufgrund eines behandlungsbedingten Todesfalles standen nur 16 der 17 Patienten für die Auswertung des Tumoransprechens zur Verfügung [7].

De Santis 2012 (EORTC 30986)

Die Studie war eine randomisierte zweiarmige Phase II/III-Studie, die in 11 Ländern (29 Zentren) durchgeführt wurde. Das Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Carboplatin-haltigen Interventionen (Carboplatin plus Gemcitabin versus Methotrexat plus Carboplatin plus Vinblastin [M-CAVI]) bei Patienten mit UC (siehe Anhang 4-E).

Alle Patienten mussten für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet sein (WHO PS von 2 und/oder GFR >30 ml/min und <60 ml/min). Weitere Einschlusskriterien waren: messbare Erkrankung (nach RECIST), keine vorangegangene systemische zytotoxische oder biologische Therapie für die gegenständliche Indikation.

Es wurden 119 Patienten in den Carbo/Gem-Arm eingeschlossen. Gemcitabin 1.000 mg/m² wurde i.v. an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus verabreicht. Intravenöse Infusionen von Carboplatin mit einer Ziel-AUC von 4,5 wurden an Tag 1 verabreicht. Die Behandlung wurde fortgesetzt bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Abbruch aufgrund von Toxizität.

Der primäre Endpunkt war das OS, sekundäre Endpunkte waren Ansprechraten, PFS, die Verträglichkeit und die Lebensqualität. Bei allen eingeschlossenen Patienten konnten die Wirksamkeitsendpunkte ausgewertet werden, 118 Patienten standen für die Erhebung von UE zur Verfügung [8].

Linardou 2004

Die Studie war eine prospektiv geplante, einarmige, multizentrische Phase II-Studie an 56 Patienten mit fortgeschrittenem Blasenkarzinom und zweidimensional messbarer Läsion, die für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet waren (siehe Anhang 4-E). Als Voraussetzung für die Studienteilnahme musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: ECOG-PS 3 oder GFR <50 ml/min oder Alter >75 Jahre.

Eingeschlossen wurden Patienten mit ECOG-PS 0-3, die keine Chemotherapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten. Vorangegangene adjuvante oder neo-adjuvante Chemotherapie ohne Gemcitabin war erlaubt, wenn vor Studieneinschluss ein mindestens 12 Monate langes therapiefreies Intervall vorlag.

Carboplatin wurde i.v. an Tag 1 alle drei Wochen verabreicht. Die Dosierung entsprach einer Ziel-AUC von 4 (Calvert-Berechnung). Gemcitabin 1.000 mg/m² wurde an Tag 1 und 8 als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht. Es waren 6 Zyklen geplant.

Primäres Ziel der Studie war die Erhebung der ORR, sekundäre Ziele waren die Erhebung des OS, die TTP und die Verträglichkeit. Von den 56 eingeschlossenen Patienten wurden 55 Patienten (98,2%) für die Verträglichkeit ausgewertet, da ein Patient keine Studienmedikation erhalten hatte. Für die restlichen Endpunkte wurden die Daten aller eingeschlossenen Patienten analysiert, dabei wurden neun Patienten, die hinsichtlich des Therapieansprechens nicht auswertbar waren, nach dem Intention-to-treat-Konzept als Non-Responder behandelt [9].

Vergleichbarkeit der historischen Carbo/Gem-Studien mit IMvigor210

Die Evidenz dieses Dossiers basiert auf einem historischen Vergleich der Gesamtpopulation der Studie IMvigor210 mit fünf prospektiven Carbo/Gem-Studien. Für den historischen Vergleich wurde die Gesamtpopulation der Studie IMvigor210 herangezogen, da der PD-L1-Status in der IMvigor210 keinen systematischen Einfluss auf die Ergebnisse hatte und entsprechende Daten zu den Carbo/Gem-Studien nicht vorlagen, vgl. 4.2.5.2. Der historische Vergleich ist maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zVT in der Zielpopulation.

Um eine möglichst hohe Validität des historischen Vergleichs zu gewährleisten, muss sichergestellt werden, dass die Patientencharakteristika der mit Carbo/Gem behandelten Patienten (historische Vergleichsstudien) eine hohe Ähnlichkeit mit den Atezolizumab behandelten Patienten (IMvigor210) aufweisen. Insbesondere sollte die Verteilung wichtiger prognostischer Faktoren zwischen den beiden Patientengruppen nicht zuungunsten Carbo/Gem behandelter Patienten verteilt sein.

Betrachtet man die Populationen der im historischen Vergleich eingeschlossenen Carbo/Gem-Studien im Vergleich zu IMvigor210, so zeigt sich in Bezug auf Alters- und Geschlechtsverteilung ein hinreichend ausgewogenes Bild (Tabelle 4-37).

Als wichtigste prognostische Faktoren für das UC in der Erstlinientherapie sind der Allgemeinzustand und das Vorliegen von vizeralen Metastasen (Knochen, Leber, Lunge) zu sehen. Beide Faktoren wurden in einer Studie von Bajorin et al (1999) [61] zum ersten mal identifiziert und in weiteren Studien als relevant bestätigt [62]. In der Studie von Bajorin et al. (1999) zeigten beide Faktoren eine ähnliche Prognoseverschlechterung mit einem HR von ca. 2 [61]. Als weiterer wichtiger prognostischer Faktor kann die Tumorlokalisation gesehen werden, Studien haben gezeigt, dass Patienten mit einem Tumor im oberen Harntrakt (Nierenbecken und Ureter) eine schlechtere Prognose haben als UC-Patienten mit einem Tumor an einer anderen Lokalisation [60, 63-65].

Tabelle 4-37 Vergleich der Patientencharakteristika zwischen den Patienten der Studie IMvigor210 und den Patienten der Carbo/Gem Vergleichsstudien

Baseline-Charakteristika	IMvigor210 ¹	Bamias 2007	Bellmunt 2001	Carles 2000	De Santis 2012 ²	Linardou 2004
Alter [Jahre]:						
Median	72	75,5	68	69	70	75
(Intervall)	(51-92)	(57-84)	(47-75)	(54-78)	(36-87)	(54-86)
Geschlecht: W/M [%]	19,3/80,7	17,6/82,4	25,0/75,0	23,5/76,5	24,4/75,6	14,3/85,7
ECOG/Karnofsky PS (% Patienten)	ECOG-PS: 0 (37,8) 1 (42,0) 2 (20,2)	ECOG-PS: 0/1 (32,0) 2/3 (68,0)	ECOG-PS: 0 (18,8) 1 (62,5) 2 (18,8)	Karnofsky-PS: 100 (11,8) 90 (5,9) 80 (41,2) 70 (35,3) 50 (5,9)	ECOG-PS: 0 (16,8) 1 (38,7) 2 (44,5)	ECOG-PS: 0 (14) 1 (39) 2 (23) 3 (23)
ECOG \geq 1 in % ³	62,2	68,0	81,3	k.A.	83,2	85,0
Primärtumor-Lokalisation n (%):						
Blase	77 (64,7)	30 (88)	k.A.	k.A.	90 (75,6)	56 (100)
Nierenbecken	20 (16,8)	3 (9)			12 (10,1)	
Ureter	13 (10,9)	1 (3)			12 (10,1)	
Urethra	8 (6,7)				3 (2,5)	
Andere	1 (0,8)				2 (1,7)	
Viszerale Metastasen: n (%)						
ja	78 (65,5)	15 (44)	8 (50)	k.A.	55 (46,2)	24 (43)
Bajorin-Risikofaktoren: n (%)						k.A.
0	35 (29,4)	k.A.	k.A.	k.A.	45 (37,8)	
1	66 (55,5)				40 (33,6)	
2	18 (15,1)				34 (28,6)	
¹ Kohorte 1, Gesamtpopulation						
² Carbo/Gem-Arm						
³ Entspricht approximativ dem in Bajorin et al. (1999) [61] verwendeten Schwellenwert (Karnofsky-Performance-Status <80% und \geq 80%)						
k.A.; keine Angabe; M: männlich; PS: Performance-Status; W: weiblich						

Bezüglich des ECOG- (bzw. Karnofsky-) Performance-Status zeigt sich, dass die Population in der Studie IMvigor210 günstiger zusammengesetzt sind als die der Carbo/Gem-Studien.

Der Anteil viszeraler Metastasen ist in der Studie IMvigor210 jedoch deutlich höher als in allen anderen Studien. Vergleicht man die Verteilung des Bajorin-Risikoscores (der die Tumorlokalisierung nicht umfasst) in der IMvigor210 mit dem der Studie von De Santis et al. 2012 [8], zeigt sich ein jeweils geringerer Anteil von Patienten mit niedrigem und hohem und ein höherer Anteil mit mittlerem Risiko, was zusammengenommen ein ausgewogenes Bild bei der Verteilung des Bajorin-Risikoscores ergibt. Unter dem Aspekt, dass beide prognostischen Faktoren (Allgemeinzustand und vizerele Metastasen) eine etwa gleiche Prognoseverschlechterung mit sich bringen [61], können die Populationen aus der IMvigor210 und den historischen Carbo/Gem-Studien auf Basis dieser Faktoren als sehr ähnlich eingestuft werden.

Im Vergleich zu den Carbo/Gem-Studien zeigt sich in der IMvigor210 ein hoher Anteil an Patienten (27%) die eine Tumorlokalisierung im oberen Harntrakt (Nierenbecken und Ureter) haben, dies gilt als prognostisch ungünstig [60, 63-65].

Aufgrund der Verteilung der beschriebenen prognostischen Faktoren zwischen den Studien des historischen Vergleichs und IMvigor210 sind die Auswertungen zum OS hinreichend vergleichbar. Diese Einschätzung basiert auf dem höheren Anteil von Viszeralmetastasen und Tumoren des oberen Harntrakts sowie dem geringeren Anteil von Patienten mit stärkerer Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes in IMvigor210.

Vergleichbarkeit der Carbo/Gem-Studien untereinander

Bezüglich der wichtigsten Patientencharakteristika und prognostischen Faktoren sind die Studien des historischen Vergleichs untereinander gut vergleichbar (siehe Tabelle 4-37). Die Dosierung von Gemcitabin und Carboplatin unterscheidet sich marginal zwischen den unterschiedlichen Studien. Gemcitabin und Carboplatin werden beim UC sowohl in den Studien im historischen Vergleich als auch im Behandlungsalltag in unterschiedlichen Dosierungen zwischen 1000 und 1.250 mg/m² (Gemcitabin) bzw. AUC 4-5 x[GFR+25] mg (Carboplatin) an den Tagen 1, 8 und 15 eines 4-Wochen-Zyklus eingesetzt [66]. Es gibt keine verlässlichen Hinweise auf eine Dosisabhängigkeit von Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit innerhalb dieser Grenzen [67, 68]. In der klinischen Phase I-Prüfung von Gemcitabin wurde eine dosislimitierende Toxizität von Gemcitabin erst bei 1.370 mg/m² gesehen [69]. Wenn die Dosierung wegen der Toxizität reduziert werden muss, werden eher die Intervalle verlängert als die Einzeldosen reduziert [70], da vor allem die erneute Gabe in wöchentlichen Abständen für die hämatologische Toxizität verantwortlich gemacht wird. Insgesamt schränkt damit die etwas unterschiedliche Dosierung von Carbo/Gem in den Studien des historischen Vergleichs die Aussagekraft dieses Vergleichs nicht nennenswert ein.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Generell sind zuverlässige Beschreibungen von Patientenpopulationen im Versorgungsalltag in Deutschland zurzeit in Ermangelung flächendeckender klinischer Krebsregister kaum verfügbar. Die beste derzeit verfügbare Evidenz zu den Eigenschaften von Patienten mit einer Erstlinienbehandlung des UC liefert die RWD-Studie MO39086 [71]. In dieser Studie sind die Patienten mit Erstlinientherapie mit einem Altersmedian von 67 Jahren etwas jünger als

die der Studien im historischen Vergleich einschließlich IMvigor210 und der deutschen Gesamt-Patientenpopulation [29, 72], die Geschlechtsverteilung ist mit 75%/25% (männlich/weiblich) sehr ähnlich. Bezüglich des ECOG-PS entspricht die Population der IMvigor210 dem deutschen Versorgungskontext. Die Patienten mit einem IC2/3-Status unterscheiden sich in Bezug auf die Baseline-Charakteristika (und damit die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) nicht wesentlich von der Gesamtpopulation der Studie. Insgesamt kann festgehalten werden, dass die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Atezolizumab als Erstlinienbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind, auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

Des Weiteren wird die eingesetzte Kombinationstherapie mit Carbo/Gem explizit in der nationalen S3 Leitlinie für Patienten empfohlen, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind [29]. Folglich ist die Übertragbarkeit der vergleichenden Studienergebnisse im gegenständlichen Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3) auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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.

Entsprechend Anhang 4-F erfolgt die Einstufung des Verzerrungspotentials von randomisierten Studien unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4, sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Punkte A.1 bis A.5). Da die vorgelegten historischen Vergleiche nicht zwischen randomisierten Studienarmen durchgeführt wurden, wird eine Gesamtbewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene oder Studienebene nicht dargestellt.

Die Einschätzung des Verzerrungspotentials der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 4-38 dargestellt.

Tabelle 4-38: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<i>Intervention mit Atezolizumab</i>						
IMvigor210	nein	ja (im Vergleich mit Carbo/Gem-Studien)	nein	nein	ja	ja
<i>Intervention mit zVT (Carbo/Gem)</i>						
Bamias 2007	nein	ja (im Vergleich mit IMvigor210)	nein	nein	ja	ja
Bellmunt 2001	nein	ja (im Vergleich mit IMvigor210)	nein	nein	ja	ja
Carles 2000	nein	ja (im Vergleich mit IMvigor210)	nein	nein	ja	ja
De Santis 2012	nein	ja (im Vergleich mit IMvigor210)	nein	nein	ja	ja

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Linardou 2007	nein	ja (im Vergleich mit IMvigor210)	nein	nein	ja	ja

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die vorliegende Nutzenbewertung stehen keine Studien für einen direkten Vergleich zur Verfügung. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns von IMvigor210 für das zu bewertende Arzneimittel ist auch ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Daher beruht die vorliegende Nutzenbewertung auf einem Vergleich mit Studienergebnissen für die zVT, die aus historischen Carbo/Gem-Studien abgeleitet werden.

Historische (nicht-adjustierte indirekte) Vergleiche von Ergebnissen aus klinischen Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten generell als potenziell hoch verzerrt. Da für die zu bewertende Intervention jedoch ausreichende Informationen dazu vorliegen, dass ein dramatischer Effektunterschied im Vergleich zum gegenwärtigen Therapiestandard erwartet werden kann (der nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar ist), ist es gerechtfertigt, auf Studien zurückzugreifen, die aufgrund ihres Designs eine höhere Ergebnisunsicherheit aufweisen [25]. Für dieses Effektausmaß gibt es keine feste Grenze. Glasziou et al. [73] kamen aufgrund von Simulationsstudien zu dem Schluss, dass ein relatives Risiko von 5 bis 10 (bzw. 0,1 bis 0,2) nicht mehr plausibel allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden kann und schlugen vor, einen Effekt in diesem Sinne auf jeden Fall dann als dramatisch einzustufen, wenn er auf einem Niveau von $p < 0,01$ signifikant ist und das relative Risiko über 10 (bzw. unter 0,1) liegt. Nach Empfehlung des IQWiG ist dies aber nicht als fester Grenzwert anzusehen; die Einschätzung eines Effekts als dramatisch hängt nach der GRADE 9-Guideline [74] von Kriterien des Studiendesigns und der Populationen, unter anderem prognostischen Faktoren, Confoundern, Präzision bzw. Streuung und der Wahrscheinlichkeit eines ‚Publication Bias‘ ab. Nach den Grade-Kriterien ist es bei einem Effektschätzer von unter 0,2 bzw. über 5 „sehr unwahrscheinlich“, dass der Effekt allein durch methodische Aspekte zu erklären ist; die GRADE Working Group empfiehlt in diesem Fall eine Erhöhung des Evidenzgrads um zwei Stufen. Daher wurde im vorliegenden Dossier diese Schwelle für die Feststellung von ‚dramatischen Effekten‘ gewählt.

IMvigor210

Die IMvigor210-Studie ist eine einarmige Phase II Interventionsstudie. Weder Patienten noch die behandelnden Personen waren dementsprechend verblindet. Aufgrund des nicht kontrollierten Designs der Studie kann formell nicht ausgeschlossen werden, dass Ergebnisse der historischen Vergleiche potenziell hoch verzerrt sind. Es ist jedoch anzumerken, dass die bewertungsrelevanten vergleichenden Ergebnisse auf Ebene der schweren UE keinem hohen Verzerrungspotential unterliegen. Schwere UE und schwerwiegende UE (SUE) unterliegen einem geringeren subjektiven Bewertungseinfluss durch die Patienten als nicht schwere/nicht schwerwiegende UE; siehe z.B.: Nutzenbewertung Trastuzumab Emtansin vom 28.03.2014 [75]).

Die vorliegende Studie ist eine prospektiv geplante Studie entsprechend „Guter Klinischer Praxis“ (ICH E-6-Guidelines for Good Clinical Practice). Der Studie lag eine Fallzahlschätzung zugrunde, und die Analysen waren a priori geplant. Die Auswertungsmethodik der Endpunkte wurde jeweils transparent beschrieben und die Studienergebnisse wurden gemäß der Festlegungen im SAP ausgewertet. Daher ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Abgesehen von den grundlegenden Limitationen der Studie (nicht kontrolliert und nicht verblindet) und dem daraus resultierenden Risiko einer Verzerrung ergeben sich aus methodischer Sicht oder hinsichtlich der Berichterstattung keine sonstigen Aspekte, die die Validität der Ergebnisse grundsätzlich infrage stellen würden.

Historische Vergleichsstudien

In dem historischen Vergleich wurden die folgenden vier interventionellen, einarmigen, prospektiv geplanten Studien eingeschlossen: Bamias 2007 [5], Bellmunt 2001 [6], Carles 2000 [7] und Linardou 2004 [9]. Dementsprechend waren die Patienten und Prüferärzte in diesen Studien gegenüber der Intervention nicht verblindet.

Zudem wurde eine randomisiert kontrollierte Studie eingeschlossen (De Santis 2012 [8]), aus welcher der Behandlungsarm (Carbo/Gem-Arm) für den Vergleich mit der IMvigor210 Studie herangezogen wurde.

Die Behandlungsarme der historischen Vergleichsstudien sind in Hinblick auf wichtige Einflussgrößen (insbesondere wichtige prognostische Faktoren) vergleichbar mit der Kohorte 1 aus der IMvigor210-Studie (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Die Prüferärzte waren in den eingeschlossenen Carbo/Gem-Vergleichsstudien gegenüber der Intervention nicht verblindet. Es existieren jedoch keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die auf eine Verzerrung der Ergebnisse hindeuten könnten.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-39 gibt einen Überblick der Matrix der Endpunkte des aus der Informationsbeschaffung resultierenden Studienpools.

Tabelle 4-39: Matrix der verfügbaren Endpunkte in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Gesamt- überleben (OS)	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Objektive Ansprechrate (ORR)	Dauer des Ansprechens (DOR)	Progressions- freies Überleben (PFS)	Uner- wünschte Ereignisse (UE)
<i>Intervention mit Atezolizumab</i>						
IMvigor210	ja*	nein	ja*	Ja*	ja*	ja*
<i>Intervention mit Chemotherapie (Carbo/Gem)</i>						
Bamias 2007	ja*	ja	ja	Nein	ja	ja*
Bellmunt 2001	nein	nein	ja	Nein	nein	ja*
Carles 2000	ja*	nein	ja	Nein	nein	ja*
De Santis 2012	ja*	Ja	ja	Nein	ja	ja*
Linardou 2004	ja*	Nein	ja	Nein	nein	ja*
*Endpunkt wurde im vorliegenden Dossier berücksichtigt						

Die primäre Analyse der Studie IMvigor210 basiert auf dem Datenschnitt vom 14. September 2015 und stellt für den Hauptendpunkt die primäre Analyse dar (siehe Tabelle 4-36). Die präspezifizierte, primäre Analyse, der die Fallzahlschätzung und Beantwortung der Fragestellung zugrunde lag, ist für die Bewertung des Zusatznutzens für diesen Endpunkt die relevante Analyse [14]. Die Patienten wurden nach der primären Analyse protokollgemäß weiter hinsichtlich des Überlebens und nachfolgender Krebstherapien beobachtet. Alle weiteren Endpunkte werden zum aktuellsten Datenschnitt (12.07.2017) dargestellt.

4.3.2.3.3.1 Endpunkt Gesamtüberleben – 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 4-40: Operationalisierung des Endpunkts OS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IMvigor210	<p>Falls nicht anders angegeben beziehen sich die Angaben auf Version 8 des Studienprotokolls (datiert 31.10.2016) [76] und den statistischen Analyseplan, Version 1 (datiert 05.06.2015) [77].</p> <p>Das OS war definiert als Zeit von der ersten Dosis Atezolizumab bis zum Tod unabhängig von der Ursache.</p> <p>Nach einem vorzeitigen Abbruch oder Abschluss der Behandlung wurden die Patienten etwa alle drei Monate hinsichtlich des Überlebens (und nachfolgender Krebstherapien) überwacht. Die Nachbeobachtung erfolgte via Telefon, auf Grundlage der Krankenakten und/oder Visiten in der Klinik bis zum Tod, Verlust des Patienten in der Nachbeobachtung (lost to follow-up), Entzug der Einverständniserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die im Protokoll definierte ITT-Population, welche aus allen behandelten Patienten besteht, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, unabhängig davon ob die Patienten zu Studienbeginn eine messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 hatten oder nicht. Patienten, die während der Analyse noch lebten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert (aktive Phase) oder zum letzten bekannten Datum, an dem der Patient noch lebte (Patienten im Follow-up). Falls keine Information nach BL vorlag, wurde das OS zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses plus ein Tag zensiert.</p> <p>Das OS sollte bestimmt werden, sobald der Median und das 95%ige Konfidenzintervall bestimmbar waren [77].</p>
<i>Carbo/Gem-Vergleichsstudien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie</i>	
Bamias 2007	Das OS wurde definiert als Zeit von Therapiebeginn bis zum Tod oder bis zum letzten Patientenkontakt (zensierte Patienten).
Bellmunt 2001	Endpunkt nicht erhoben. Die Studie wurde nicht in die Analyse des OS eingeschlossen.
Carles 2000	Das OS war definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod oder bis zum letzten Patientenkontakt.
De Santis 2012	Das OS wurde definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben waren wurden zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Follow-up zensiert.
Linardou 2004	Das OS war definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod oder zum letzten Kontakt.

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.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt OS – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<i>Behandlung mit Atezolizumab</i>				
IMvigor210	nein	Ja ^a	ja	ja
<i>Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem</i>				
Bamias 2007	nein	Ja ^b	ja	ja
Bellmunt 2001	Endpunkt nicht erhoben. Die Studie wurde nicht in diese Analyse eingeschlossen.			
Carles 2000	nein	Ja ²⁾	ja	ja
De Santis 2012	nein	Ja ²⁾	ja	ja
Linardou 2004	nein	Ja ²⁾	ja	ja
^a Interpretiert als konsekutiver Patienteneinschluss (s. Kap. 4.4.1),				
^b Gemäß der Selbstbeschreibung der Studien				

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll jedoch für nicht-randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F). Die Tatsache, dass die Endpunkterheber nicht verblindet waren, trägt jedoch für diesen konkreten Endpunkt nicht zu einem nennenswerten Verzerrungspotential bei. Das OS zählt aufgrund seiner eindeutigen Bestimmbarkeit zu den klinischen Endpunkten, die unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden können. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Trotz der generellen Annahme eines Verzerrungspotentials zeigen die zusammengefassten Ergebnisse der Carbo/Gem-Vergleichsstudien im Vergleich mit dem Ergebnis aus der IMvigor210-Studie ein einheitliches und gleichgerichtetes Bild, sodass zumindest qualitative Aussagen zur relativen Wirksamkeit möglich sind.

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.

TREND (Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs) stellt den gegenwärtigen Berichtsstandard für nicht-randomisierte Studien dar und wird für das gegenständliche Dossier als maßgeblich eingestuft, um eine adäquate Qualität der

Berichterstattung zu gewährleisten. Nach TREND sind die Ergebnisse zu allen Endpunkten mit Angabe der Effektgröße und der zugehörigen KIs zu berichten. Endpunkte ohne oder mit negativem Ergebnis sollen dargestellt werden. Subgruppenanalysen oder andere auf bestimmte Gruppen begrenzte Analysen sollen jeweils mit dem Hinweis berichtet werden, ob diese präspezifiziert oder explorativer Natur waren. Zum Endpunkt Verträglichkeit sind bedeutende Nebenwirkungen und UE zu dokumentieren (einschließlich Kennzahlen, Effektgröße und KIs) [12]. Die Vorgaben des TREND-Statements wurden bei der Ergebnisdarstellung aller berichteten Endpunkte berücksichtigt. Dies wird nachfolgend nicht für jeden Endpunkt erneut diskutiert.

4.3.2.3.3.1.1 IMvigor210

Für den Endpunkt OS war prospektiv geplant, das mediane Überleben und das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall zu bestimmen [14]. Das mediane Follow-up betrug zum Datenschnitt vom 12.07.2017 29,3 Monate (siehe Tabelle 4-42).

Von 119 Patienten waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 12.07.2017 noch 46 Patienten (38,7%) am Leben bzw. 12 Patienten (37,5%) bei den IC2/3 Patienten. Das mediane Überleben (95% KI) der Gesamtpopulation betrug 16,3 Monate [10,4; 24,5] (siehe Tabelle 4-42). Das mediane Überleben (95% KI) der IC2/3 Population betrug 12,3 Monate [6,0; nicht erreicht] (siehe Tabelle 4-42).

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkt OS aus IMvigor210 Gesamtpopulation sowie IC2/3 Population

IMvigor210 (Kohorte 1)														
Datenschnitt	Gesamtpopulation							IC2/3 Population						
	Analyse- population	Patienten mit Ereignis		Nach- beobachtungs- zeit	Gesamtüberleben (OS)			Analyse- population	Patienten mit Ereignis		Nach- beobachtungs- zeit	Gesamtüberleben (OS)		
		N	n		%	Median [Monate]	Median [Monate]		95% KI UL OL			N	n	%
05. Mai 2015	118	28	23,7	4,2	n.e	6,9	n.e	32	7	21,9	4,2	n.e	5,4	n.e
14. September 2015	119	46	38,7	8,5	10,6	8,1	n.e	32	14	43,8	8,5	n.e	6,0	n.e
14. März 2016	119	56	47,1	14,4	14,8	10,1	n.e	32	17	53,1	14,4	12,3	6,0	n.e
04. Juli 2016	119	59	49,6	17,2	15,9	10,4	n.e	32	18	56,3	17,2	12,3	6,0	n.e
12. Juli 2017 a	119	73	61,3	29,3	16,3	10,4	24,5	32	20	62,5	29,3	12,3	6,0	n.e

^a Für den Endpunkt relevanter Datenschnitt, s.a. Absatz Datenschnitte in 4.3.2.3.2.1

FU: Follow-up (Überleben); KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht; OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; OS: Gesamtüberleben unabhängig von der Todesursache; UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls

Die Dauer des OS (Median) wurde mittels Kaplan-Meier Methode berechnet. Zur Berechnung der 95% KI des Medians wurde die Methode nach Brookmeyer and Crowley eingesetzt.

Quellen: Primärer klinischer Studienbericht (Datenschnitt 05. Mai 2015) [14]; aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015) [13]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. März 2016) [15]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [16]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 12. Juli 2017) [17, 18]

4.3.2.3.3.1.2 Historische Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem

Wie in 4.2.5.2 dargestellt und begründet, ist Roche der Auffassung, dass die Gesamtpopulation der Studie IMvigor210 die adäquate Grundlage des historischen Vergleichs ist. Für den historischen Vergleich wurden für den Endpunkt OS die Ergebnisse der Studie IMvigor210 gegen einen Pool von vier der fünf eingeschlossenen Studien verglichen (Bamias 2007 [5]; Carles 2000 [7]; De Santis 2012 [8]; Linardou 2004 [9]). Für die Studie Bellmunt 2001 [6] lagen keine Ergebnisse für den Endpunkt OS vor, diese Studie ging somit nicht in den Vergleich ein. Für den historischen Vergleich wurde der letzte Datenschnitt der IMvigor210-Studie verwendet (12. Juli 2017), um die aktuellsten Daten gegenüberzustellen.

Die Ergebnisse zum OS aus den vier eingeschlossenen prospektiven Vergleichsstudien zeigten eine mediane Überlebensdauer zwischen 7,2 und 10 Monaten in den Studienarmen mit der zVT Carbo/Gem (siehe Tabelle 4-43). In alle Studien waren Patienten eingeschlossen, die entsprechend dem deutschen Versorgungskontext für lokal fortgeschrittenes/metastasiertes UC behandelt wurden, und die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet waren.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt OS aus Carbo/Gem-Vergleichsstudien

Carbo/Gem-Vergleichsstudien							
Studiename		Patienten mit Ereignis		FU	Gesamtüberleben (OS)		
	N	n	%	Median [Monate]	Median [Monate]	95% KI	
						UL	OL
Studien des historischen Vergleichs							
Bamias 2007	34	18	52,9	8	9,8	4,7	14,9
Carles 2000	17	9	52,9	k.A.	10	k.A.	k.A.
De Santis 2012	119	110	92,4	54	9,3	k.A.	k.A.
Linardou 2004	56	42	75,0	13,5	7,2	5,9	8,5
FU: Follow-up; KI: Konfidenzintervall; k.A.: keine Angaben; N: Anzahl der Patienten in Analysepopulation; OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; OS: Gesamtüberleben unabhängig von der Todesursache; UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls							
Quellen: Bamias 2007 [5]; Carles 2000 [7]; De Santis 2012 [8]; Linardou 2004 [9]							

Historischer Vergleich

Gesamtüberleben

Zur Methodik der Analyse des Gesamtüberlebens im historischen Vergleich s.a. Abschnitt 4.2.5.6.

Im Vergleich der Ergebnisse aus der IMvigor210-Studie (5. Datenschnitt vom 12. Juli 2017) mit den eingeschlossenen Carbo/Gem-Vergleichsstudien ergaben sich Hazard Ratios zwischen 0,44 und 0,62 zugunsten von Atezolizumab (aus der Studie Bellmunt 2001 lagen keine Ergebnisse für diesen Endpunkt vor). Die Effekte waren gegenüber allen historischen Vergleichsstudien gleichgerichtet.

Auch wenn die obere Grenze des KI bei zwei Vergleichen über 1 liegt, werden die Ergebnisse insgesamt als Überlegenheit von Atezolizumab gegenüber Carbo/Gem im Endpunkt OS gewertet, da die sehr kleine Fallzahl bei diesen beiden Studien sehr große KI bedingt.

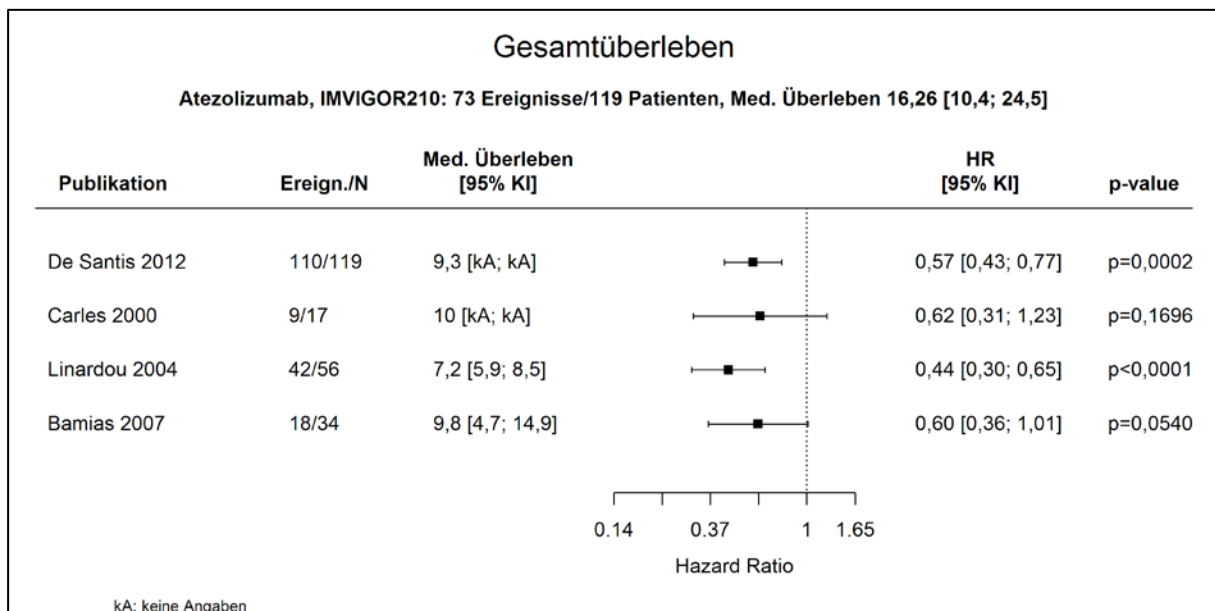


Abbildung 8: Historische Vergleiche für Endpunkt OS (DCO IMvigor210: 12. Juli 2017)

DCO: Data cut-off; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht auswertbar

1-Jahres-Überlebensrate

Für einen zusätzlichen Vergleich des Endpunkts OS wurde die 1-Jahres-Überlebensrate der IMvigor210-Studie im historischen Vergleich den Ergebnissen aus den Carbo/Gem-Vergleichsstudien gegenübergestellt. Hierzu wurden die Überlebensraten der Vergleichsstudien gepoolt und mit dem resultierenden Effektschätzer ein inverses relatives Risiko (iRR, siehe Abschnitt 4.2.5.6) im Vergleich zur 1-Jahres-Überlebensrate aus der IMvigor210-Studie bestimmt. Mit einem iRR von 0,57 (95% KI: [0,45; 0,73]) zeigten sich – konsistent mit den HR der Analyse zum OS – Vorteile von Atezolizumab gegenüber der zVT (siehe Abbildung 9).

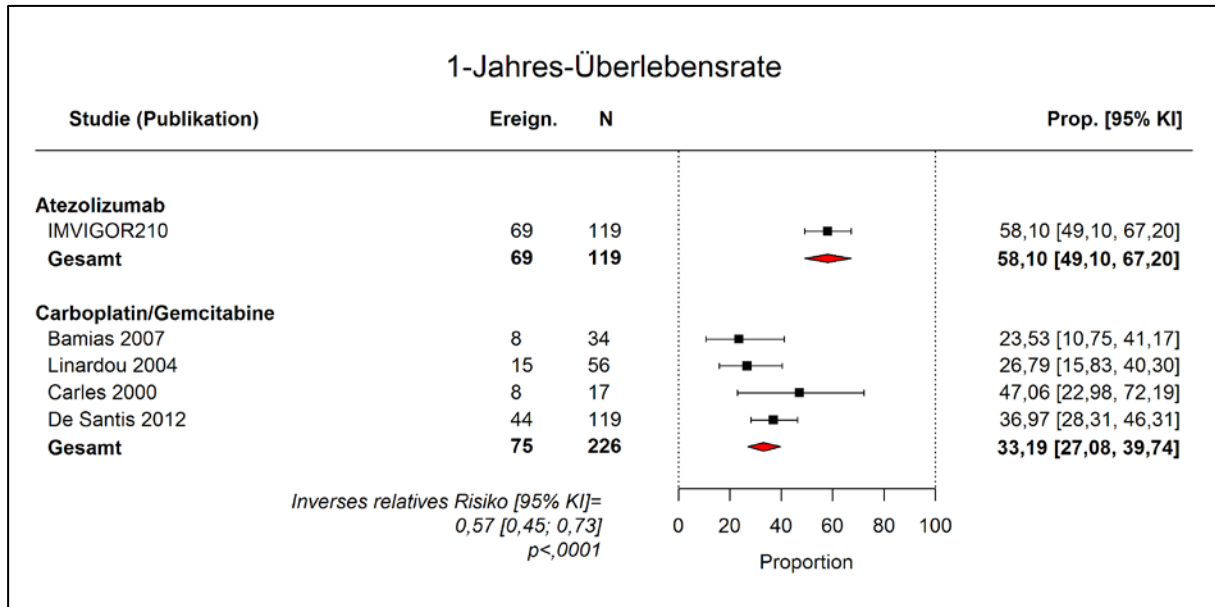


Abbildung 9: Historische Vergleiche für 1-Jahres-Überlebensrate (DCO IMvigor210: 12. Juli 2017)

DCO: Data cut-off; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation

Übertragbarkeit der Ergebnisse des historischen Vergleichs zum Gesamtüberleben auf den deutschen Versorgungskontext

Das in die historischen Vergleiche eingeschlossene Patientenkollektiv ist hinsichtlich demografischer Faktoren, prognostischer Faktoren und der Anwendung der zVT in der gegenständlichen Indikation mit der Versorgungspraxis in Deutschland vergleichbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Die in den historischen Vergleich eingeschlossenen Patienten waren zum Großteil männlich (65-91%) und das mediane Alter lag zwischen 65 und 76 Jahren. In Deutschland liegt das mittlere Alter von Patienten mit Neuerkrankungen an einem Harnblasentumor bei 75 Jahren, die Erkrankungshäufigkeit ist bei Männern etwa dreimal so hoch wie bei Frauen [29, 72].

Die in allen eingeschlossenen Studien eingesetzte Kombinationstherapie mit Carboplatin plus Gemcitabin (Carbo/Gem) wird explizit in der nationalen S3 Leitlinie für Patienten empfohlen [29].

Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum OS auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gewährleistet.

4.3.2.3.3.2 Endpunkt Objektive Ansprechrate bewertet durch das IRF – 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 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Objektive Ansprechrate (IRF) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IMvigor210	<p>Falls nicht anders angegeben beziehen sich die Angaben auf Version 8 des Studienprotokolls (datiert 31.10.2016) [76], und den statistischen Analyseplan, Version 1 (datiert 05.06.2015) [77].</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Patienten der im Protokoll definierten ITT-Population, die zu Baseline eine messbare Erkrankung hatten, gemäß RECIST v1.1.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war das ORR, welches als Anteil der Patienten definiert war, deren bestes Ergebnis ein gesichertes partielles oder komplettes Ansprechen gemäß RECIST v1.1 für solide Tumore war (ermittelt durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung (Independent review facility, IRF)).</p> <p>Die Erhebung des ORR durch die Prüfarzte (Investigator, INV) erfolgte ebenfalls gemäß RECIST v1.1.</p> <p><u>Methoden und Zeitpunkte der Bewertung des Ansprechens</u></p> <p>Folgende Methoden zur Bewertung des Ansprechens waren im Protokoll spezifiziert:</p> <p><i>Klinische Läsionen:</i> Nur oberflächliche Läsionen mit einem Durchmesser von mindestens 10 mm bestimmt mittels Schieblehre galten als messbar. Hautläsionen sollten, wenn möglich, photographisch dokumentiert werden.</p> <p><i>Thoraxröntgenaufnahme:</i> Läsionen, die klar definiert und von belüftetem Lungengewebe umgeben waren, konnten zur Bewertung herangezogen werden.</p> <p><i>CT und MRT:</i> Als derzeit beste Methode mit guter Reproduzierbarkeit sollte die CT bevorzugt eingesetzt werden. Alternativ war eine MRT möglich.</p> <p>Ultraschall, Endoskopie, Laparoskopie, Bestimmung von Tumormarkern, Zytologie oder Histologie wurden nicht empfohlen.</p> <p>Zur Charakterisierung der Läsionen sollten zu Beginn und im Verlauf der Studie jeweils dieselbe Methode und Technik eingesetzt werden, wobei bildgebende Verfahren bevorzugt wurden. Zur Screening-Untersuchung waren eine CT (mit Kontrastmitteln falls nicht kontraindiziert) oder MRT des Thorax, Abdomens und Beckens sowie eine CT oder MRT des Gehirns, um Metastasen im Zentralnervensystem auszuschließen, obligat. Eine Szintigraphie oder Natriumfluorid-PET der Knochen, CTs des Nackens oder der Extremitäten sowie andere diagnostische Maßnahmen (gemäß RECIST v1.1) im Ermessen des Prüfarztes waren möglich, wenn klinisch notwendig. Zur Screening-Visite waren alle bekannten Krankheitsherde zu dokumentieren und diese mussten bei jeder nachfolgenden Untersuchung erneut untersucht werden. Erneute CTs waren im Ermessen des Prüfarztes jederzeit möglich, wenn der Verdacht auf eine Progression bestand. Der Tumorstatus wurde protokollgemäß zum Screening (Tag -28 bis Tag -1), etwa alle acht Wochen für 12 Monate nach Tag 1 (± 3 Tage ab Zyklus Zwei) und danach alle 12 Wochen erhoben. Bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis und zum Follow-up wurde der Tumorstatus ebenfalls ermittelt. Bei Patienten, die die Behandlung nicht aufgrund einer Progression abgebrochen hatten oder eine neue Krebstherapie ohne Progression begonnen hatten, sollte der Tumorstatus zu den im Protokoll festgelegten Zeitpunkten überwacht werden.</p> <p><u>Definition: Messbare Erkrankung, Ziel- / Nicht-Zielläsionen und Tumorlast</u></p> <p>Eine messbare Erkrankung war durch das Vorliegen mindestens einer messbaren Läsion definiert. Die Tumorkläsionen mussten in mindestens in einer Ausrichtung akkurat messbar</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>sein mit einer Minimalgröße in mindestens einer Dimension (bevorzugt Längendurchmesser) von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 mm im CT oder MRT (wenn möglich Schichtdicke nicht >5 mm) • 10 mm klinisch mittels Schieblehre • 20 mm in der Röntgenthoraxaufnahme <p>Maligne Lymphknoten galten als pathologisch vergrößert und messbar, wenn die kurze Achse ≥ 15 mm im CT betrug. Andere pathologische Lymphknoten (kurze Achse ≥ 10 mm und < 15 mm) waren als Nicht-Zielläsionen zu dokumentieren. Zur Messbarkeit von Knochen- und zystischen Läsionen sowie Läsionen, die zuvor lokal behandelt worden waren, waren spezielle Regeln im Protokoll vorgegeben.</p> <p>Die Zielläsionen mussten nicht notwendigerweise die größten Läsionen sein, wenn z. B. die größte Läsion nicht reproduzierbar messbar war.</p> <p>Nicht messbare Läsionen schlossen kleinere Läsionen (z. B. Längendurchmesser < 10 mm) und tatsächlich nicht reproduzierbar messbare Läsionen, die während der klinischen Untersuchungen identifiziert wurden, ein. Letztere umfassten beispielsweise leptomeningeale Erkrankung, Aszites, Pleural- oder Perikarderguss, Lymphgefäßentzündungen der Haut oder Lunge, peritonealen Befall oder abdominale Massen/Organomegalie. Bei Vorliegen mehrerer Nicht-Zielläsionen innerhalb eines Organs war es möglich, diese als ein Ereignis zu berichten (z. B. multiple Lebermetastasen). Läsionen, die innerhalb von drei Wochen vor Tag 1 des ersten Zyklus bestrahlt worden waren, sollten nicht als Zielläsion ausgewählt werden.</p> <p>Lag zu Beginn der Studie mehr als eine messbare Läsion vor, konnten bis zu fünf für alle Organe repräsentative Läsionen als Zielläsionen ausgewählt werden (maximal zwei pro Organ). Andere Läsionen waren als Nicht-Zielläsionen zu dokumentieren, auch wenn diese per definitionem messbar waren (z. B. > 0 mm im CT).</p> <p>Zur Bewertung der Tumorlast wurde die Summe der Durchmesser (Längsdurchmesser bei nicht nodalen Läsionen und Kurzachse bei nodalen Läsionen) aller Zielläsionen gebildet. Bei Lymphknoten wurde nur die kurze Achse bei der Berechnung berücksichtigt. Die Summe der Durchmesser zu BL wurde als Referenzwert herangezogen, um das objektive Ansprechen zu bewerten.</p> <p><u>Definition: Komplettes und partielles Ansprechen</u></p> <p><i>Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Zielläsionen nicht mehr nachweisbar. • Pathologisch veränderte Lymphknoten (Ziel- oder Nicht-Zielläsion): Abnahme auf < 10 mm in der kurzen Achse. <p><i>Partielles Ansprechen (Partial response, PR):</i> Mindestens 30%-ige Abnahme der Summe der Durchmesser aller Zielläsionen bezogen auf BL.</p> <p><i>Fortschreitende Erkrankung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 20%ige Zunahme der Summe der Durchmesser aller Zielläsionen bezogen auf die niedrigste während der Studie dokumentierte Summe, einschließlich der Baseline • Relative Zunahme der Summe um 20% und absolute Zunahme um mindestens 5 mm • Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen <p><i>Stabile Erkrankung (Stable disease, SD):</i> Weder Kriterien für PR noch für Progression erfüllt, bezogen auf die niedrigste Summe während der Studie.</p> <p>Während der Studie sollten alle Zielläsionen einschließlich sehr kleiner Läsionen zu allen Erhebungszeitpunkten gemessen werden. Nahmen die Läsionen derart ab, dass eine akkurate Messung nicht mehr möglich war, sollten 0 mm dokumentiert werden, wenn der Radiologe der Meinung war, dass die Läsion nicht mehr vorhanden war. Falls eine Läsion sichtbar aber nicht messbar war sollten 5 mm eingegeben und angegeben werden, dass der Wert unter der Nachweisgrenze liegt. In jedem Fall sollte der aktuelle Messwert auch bei kleinen Läsionen</p>

Studie	Operationalisierung																																								
	<p>(<5 mm) eingegeben werden, vorausgesetzt eine akkurate Messung war möglich. Im Protokoll waren Regeln zur Bewertung von Läsionen vorgegeben, die sich während der Studie teilten oder verschmolzen.</p> <p><u>Nicht-Zielläsionen</u> wurden qualitativ bewertet:</p> <p><i>Komplettes Ansprechen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-Zielläsionen nicht mehr nachweisbar und Normalisierung der Tumormarker (falls zutreffend) • Alle Lymphknoten nicht pathologisch vergrößert (<10 mm in der kurzen Achse) <p><i>Kein komplettes Ansprechen und keine Progression:</i> Eine oder mehrere Nicht-Zielläsionen nachweisbar und erhöhte Tumormarker (falls zutreffend).</p> <p><i>Progression:</i> Eindeutige Progression der vorhandenen Nicht-Zielläsionen oder Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen.</p> <p>Für eine eindeutige Progression allein auf Basis der Nicht-Zielläsionen war es erforderlich, dass die Tumorlast bei Patienten mit messbaren Läsionen erheblich zugenommen hatte. Eine mäßige Zunahme einer oder mehrerer Nicht-Zielläsionen war für eine eindeutige Progression nicht ausreichend. Zur Bewertung einer eindeutigen Progression nicht messbarer Nicht-Zielläsionen existieren keine objektiven Kriterien. Auch in diesem Fall musste die Zunahme beträchtlich sein, um als eindeutige Progression zu gelten. Eine neue Nicht-Zielläsion in der Knochenszintigraphie war als einziger Indikator einer Progression ausreichend, vorausgesetzt der Befund wurde durch die CT oder MRT gestützt.</p> <p>Bei neuen Läsionen ist die Unterscheidung zwischen tatsächlich malignen und anderen Ursachen oft nicht einfach. Eine Läsion in einer anatomischen Lage, die zu BL nicht evaluiert worden war, sollte als neue Läsion gewertet werden. Im Falle von Zweifeln sollte eine Progression erst dann eingegeben werden, wenn nachfolgende Messungen eindeutig eine neue Läsion zeigten (Datum des ersten Scans). Neue osteoblastische Läsionen sollten nicht als solche eingegeben werden, wenn die Läsion nach Ansicht des Prüfartzes heilte oder auf die Therapie ansprach.</p>																																								
	<p>Kriterien zur Bewertung des Ansprechens bei Patienten mit Zielläsionen (mit oder ohne Nicht-Zielläsionen)</p> <table border="1" data-bbox="395 1256 1386 1794"> <thead> <tr> <th>Zielläsion</th> <th>Nicht-Zielläsion</th> <th>Neue Läsionen</th> <th>Gesamtansprechen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>CR</td> <td>Nein</td> <td>CR</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>Nicht CR / nicht PD</td> <td>Nein</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>Nicht analysiert</td> <td>Nein</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>Nicht PD oder nicht analysiert</td> <td>Nein</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>Nicht PD oder nicht analysiert</td> <td>Nein</td> <td>SD</td> </tr> <tr> <td>Nicht analysiert</td> <td>Nicht PD</td> <td>Nein</td> <td>Nicht auswertbar</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>Jede</td> <td>ja oder nein</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>Jede</td> <td>PD</td> <td>ja oder nein</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>Jede</td> <td>Jede</td> <td>Ja</td> <td>PD</td> </tr> </tbody> </table> <p>CR: Complete Response; PR: Partial Response; SD: Stable Disease; PD: Progressive Disease</p>	Zielläsion	Nicht-Zielläsion	Neue Läsionen	Gesamtansprechen	CR	CR	Nein	CR	CR	Nicht CR / nicht PD	Nein	PR	CR	Nicht analysiert	Nein	PR	PR	Nicht PD oder nicht analysiert	Nein	PR	SD	Nicht PD oder nicht analysiert	Nein	SD	Nicht analysiert	Nicht PD	Nein	Nicht auswertbar	PD	Jede	ja oder nein	PD	Jede	PD	ja oder nein	PD	Jede	Jede	Ja	PD
Zielläsion	Nicht-Zielläsion	Neue Läsionen	Gesamtansprechen																																						
CR	CR	Nein	CR																																						
CR	Nicht CR / nicht PD	Nein	PR																																						
CR	Nicht analysiert	Nein	PR																																						
PR	Nicht PD oder nicht analysiert	Nein	PR																																						
SD	Nicht PD oder nicht analysiert	Nein	SD																																						
Nicht analysiert	Nicht PD	Nein	Nicht auswertbar																																						
PD	Jede	ja oder nein	PD																																						
Jede	PD	ja oder nein	PD																																						
Jede	Jede	Ja	PD																																						

Studie	Operationalisierung		
	Kriterien zur Bewertung des Ansprechens allein auf Basis von Nicht-Zielläsionen		
	Nicht-Zielläsion	Neue Läsion	Gesamtansprechen
	CR	Nein	CR
	Nicht CR / Nicht PD	Nein	Nicht CR / nicht PD
	Nicht analysiert	Nein	Nicht auswertbar
	Eindeutige PD	ja oder nein	PD
	Jede	Ja	PD
	CR: Complete Response; PD: Progressive Disease		
	<p>Bei Patienten, deren Gesundheitszustand sich derart verschlechterte, dass die Therapie ohne objektive Evidenz einer Progression abgebrochen werden musste, sollte eine „symptomatische Entgleisung“ dokumentiert werden. Die Prüferärzte waren angehalten, jede Anstrengung zu unternehmen, um den Befund zu objektivieren. Eine symptomatische Entgleisung wurde nicht zur Bewertung des Ansprechens herangezogen, sondern stellte einen Grund zum Abbruch der Therapie dar.</p> <p><u>Fehlende Werte und Zensurierung:</u></p> <p>Lagen keine Ergebnisse zu einem bestimmten Zeitpunkt vor, galt der Patient als nicht auswertbar. Dies traf üblicherweise auch zu, wenn nur ein Teil der Läsionen gemessen wurde, außer die Ergebnisse waren eindeutig. Konnten die Zielläsionen oder die Nicht-Zielläsionen nicht bewertet werden (z. B. Befunde fehlend oder von schlechter Qualität), sollte dies entsprechend dokumentiert werden, vorausgesetzt es lag keine eindeutige Evidenz für eine Progression vor. Im Protokoll waren detaillierte Kriterien vorgegeben, wie das Ansprechen zu bewerten war, wenn das Ergebnis zum ersten Zeitpunkt nicht eindeutig war.</p> <p>Patienten, die die Kriterien für die Bestimmung der ORR nicht erfüllten, einschließlich Patienten ohne Daten nach BL, wurden als Patienten, die nicht auf die Therapie angesprochen hatten, bewertet.</p> <p>Alle Patienten der ITT-Population (eingeschlossene Patienten, die Atezolizumab erhalten hatten), die zu BL eine messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen. Die primäre Analyse der Kohorte 1 fand statt, nachdem der letzte eingeschlossene Patient mindestens 24 Wochen nachbeobachtet worden war (Datenschnitt: 14. September 2015)[13].</p>		

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.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<i>Behandlung mit Atezolizumab</i>				
IMvigor210	nein	ja ¹	ja	ja
¹ Interpretiert als konsekutiver Patienteneinschluss (s. Kap. 4.4.1)				

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll jedoch für nicht-randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F).

Der Endpunkt wurde adäquat mittels international gültiger Standards operationalisiert und die eingesetzten RECIST-Kriterien stellen ein weltweit etabliertes Bewertungsschema dar. Die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren wurden in der IMvigor210-Studie durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung ausgewertet. Subjektive Aspekte flossen nicht in die Bewertung ein. Die primäre Analyse basierte auf der unabhängigen Bewertung des IRF, und die Bewertung durch den Prüfarzt wird als Sensitivitätsanalyse eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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.

4.3.2.3.2.1 IMvigor210

Die primäre Analyse des Endpunkts in Kohorte 1 war geplant, nachdem der letzte eingeschlossene Patient etwa 24 Wochen beobachtet worden war (Datenschnitt vom 14. September 2015). Das mediane Follow-up betrug zu diesem Zeitpunkt 8,5 Monate (siehe Tabelle 4-36).

Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem Anteil der Patienten mit objektiv auswertbaren Ergebnissen (ORR ermittelt durch das IRF gemäß RECIST v1.1). Zu den angegebenen Datenschnitten entsprach die Analysepopulation der ITT-Population. Zum Zeitpunkt der primären Analyse (14.09.2015) zeigten 23 von 119 Patienten (19,3%) der Gesamtpopulation

und 7 von 32 Patienten (21,9%) der IC2/3 Population ein objektives Ansprechen auf die Therapie mit Atezolizumab (siehe Tabelle 4-46).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrate (IRF) gemäß RECIST v1.1 aus IMvigor210 Gesamtpopulation sowie IC2/3 Population

Datenschnitt	Gesamtpopulation					IC2/3 Population				
	Analyse- popu- lation	Patienten mit Ereignis	ORR (IRF)	95% KI [%]		Analyse- popu- lation	Patienten mit Ereignis	ORR (IRF)	95% KI [%]	
	N	N	[%]	UL	OL	N	N	[%]	UL	OL
05. Mai 2015	118	12	10,2	5,4	17,1	32	5	15,6	5,3	32,8
14. September 2015a	119	23	19,3	12,7	27,6	32	7	21,9	9,3	40,0
14. März 2016	119	28	23,5	16,2	32,2	32	9	28,1	13,7	46,7
04. Juli 2016	119	27 b	22,7	15,5	31,3	32	9	28,1	13,7	46,7
12. Juli 2017	119	28	23,5	16,2	32,2	32	9	28,1	13,7	46,7

^a Für den Endpunkt relevanter Datenschnitt, s.a. Absatz Datenschnitte in 4.3.2.3.2.1

^b Ein Patient wurde durch ein „adjudication committee“ retrospektiv neu bewertet, deshalb verringert sich die Ansprechrate gegenüber dem vorigen Datenschnitt

KI: Konfidenzintervall (nach Clopper-Pearson); OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; ORR (IRF): objektive Ansprechrate (bestimmt durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung); UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls

Quellen: Primärer klinischer Studienbericht (Datenschnitt 05. Mai 2015) [14]; aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015) [13]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. März 2016) [15]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [16]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 12. Juli 2017) [17, 18]

Die Raten für das komplette Ansprechen (CR) und das partielle Ansprechen (PR) lagen zum Zeitpunkt der primären Analyse bei 5,0% bzw. 14,3% in der Gesamtpopulation und bei 3,1% bzw. 18,8% in der IC2/3 Population. Bis zum Datenschnitt vom 12.07.2017 stiegen die Raten für das komplette Ansprechen bis auf 8,4% für die Gesamtpopulation und 12,5% für die IC2/3 Population (siehe Tabelle 4-47 und Tabelle 4-48).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Komplettes Ansprechen (CR) (IRF) aus IMvigor210 Gesamtpopulation sowie IC2/3 Population

Datenschnitt	Gesamtpopulation					IC2/3 - Population				
	Analyse- population	Patienten mit Ereignis	CR (IRF)	95% KI		Analyse- population	Patienten mit Ereignis	CR (IRF)	95% KI	
				UL	OL				UL	OL
N	[%]	UL	OL	n	[%]	UL	OL			
14. September 2015^a	119	6	5	1,9	10,7	32	1	3,1	0,1	16,2
14. März 2016	119	8	6,7	3	12,8	32	2	6,3	0,8	20,8
04. Juli 2016	119	11	9,2	4,7	15,9	32	4	12,5	3,5	29,0
12. Juli 2017	119	10	8,4	4,1	14,9	32	4	12,5	3,5	29,0

^a Für den Endpunkt relevanter Datenschnitt, s.a. Absatz Datenschnitte in 4.3.2.3.2.1
CR (IRF): komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall (nach Clopper-Pearson); OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls
Quellen: Aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015)[13]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. März 2016) [15]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [16]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 12. Juli 2017) [17, 18]
Für den ersten Datenschnitt liegen keine Daten vor.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Partielles Ansprechen (PR) (IRF) aus IMvigor210 Gesamtpopulation sowie IC2/3 Population

Datenschnitt	Gesamtpopulation					IC2/3 - Population				
	Analyse- population	Patienten mit Ereignis	PR (IRF)	95% KI		Analyse- population	Patienten mit Ereignis	PR (IRF)	95% KI	
				UL	OL				UL	OL
N	[%]	UL	OL	N	[%]	UL	OL			
14. September 2015^a	119	17	14,3	8,6	21,9	32	6	18,8	7,2	36,4
14. März 2016	119	20	16,8	10,6	24,8	32	7	21,9	9,3	40,0
04. Juli 2016	119	16	13,4	7,9	20,9	32	5	15,6	5,3	32,8
12. Juli 2017	119	18	15,1	9,2	22,9	32	5	15,6	5,3	32,8

^a Für den Endpunkt relevanter Datenschnitt, s.a. Absatz Datenschnitte in 4.3.2.3.2.1
KI: Konfidenzintervall (nach Clopper-Pearson); OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; PR (IRF): partielles Ansprechen; UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls
Quellen: Aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015)[13]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. März 2016) [15]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [16] ; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 12. Juli 2017) [17, 18]

Sensitivitätsanalyse: Prüfarzt-ermittelte ORR

Tabelle 4-49 zeigt die durch die Prüfarzte ermittelte objektive Gesamtansprechrates (INV) gemäß der RECIST-Kriterien (v 1.1). Zum Zeitpunkt der primären Analyse betrug die Gesamtansprechrates 22,7% in der Gesamtpopulation und 31,3% in der IC2/3 Population. Zwischen der IRF- und Prüfarzt-ermittelten Ansprechrates bestand somit eine hohe Übereinstimmung in der Gesamtpopulation. In der IC2/3 Population kam es zu einer geringen Abweichung zwischen der IRF- und Prüfarzt-ermittelten Ansprechrates.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrates (INV) gemäß RECIST v1.1 aus IMvigor210 Gesamtpopulationsowie IC2/3 Population

Datenschnitt ^a	Gesamtpopulation					IC2/3 - Population				
	Analyse- population	Patienten mit Ereignis	ORR (INV) [%]	95%KI [%]		Analyse- population	Patienten mit Ereignis	ORR (INV) [%]	95%KI [%]	
		n	[%]	UL	OL		N	[%]	UL	OL
14. September 2015^b	119	27	22,7	15,5	31,3	32	10	31,3	16,1	50
14. März 2016	119	30	25,2	17,7	34	32	10	31,3	16,1	50
04. Juli 2016	119	30	25,2	17,7	34	32	10	31,3	16,1	50
12. Juli 2017	119	31	26,1	18,4	34,9	32	10	31,3	16,1	50

^a Für den Datenschnitt vom 05. Mai 2015 liegen nur Daten für n=47 Patienten vor, daher wird hier auf die Darstellung verzichtet.

^b Für den Endpunkt relevanter Datenschnitt, s.a. Absatz Datenschnitte in 4.3.2.3.2.1

KI: Konfidenzintervall (nach Clopper-Pearson); n.v.: nicht verfügbar; OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; ORR (INV): objektive Ansprechrates (bestimmt durch die Prüfarzte); UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls

Quellen: Primärer klinischer Studienbericht (Datenschnitt 05. Mai 2015) [14]; aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015)[13]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [16]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 12. Juli 2017) [17, 18]

4.3.2.3.3.2 Historische Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem

Für diesen Endpunkt wurde kein historischer Vergleich durchgeführt (Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Übertragbarkeit der Ergebnisse von IMvigor210 zur ORR auf den deutschen Versorgungskontext

Das in die Studie IMvigor210 eingeschlossene Patientenkollektiv ist hinsichtlich demografischer und prognostischer Faktoren in der gegenständlichen Indikation mit der Versorgungspraxis in Deutschland vergleichbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Die in IMvigor210 eingeschlossenen Patienten waren zum Großteil männlich (81% sowohl in der Gesamt- als auch der IC2/3 Population) und das mediane Alter lag bei 72 Jahren in der Gesamtpopulation und bei 67 Jahren in der IC2/3-Population. In Deutschland liegt das mittlere Alter von Patienten mit Neuerkrankungen an einem Harnblasentumor bei 75 Jahren, die Erkrankungshäufigkeit ist bei Männern etwa dreimal so hoch wie bei Frauen [29, 72].

Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum ORR auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gewährleistet.

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 Endpunkt Dauer des Ansprechens – 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 4-50: Operationalisierung des Endpunkts DOR

Studie	Operationalisierung
IMvigor210	<p>Falls nicht anders angegeben beziehen sich die Angaben auf Version 8 des Studienprotokolls (datiert 31.10.2016) [76], und den statistischen Analyseplan, Version 1 (datiert 05.06.2015) [77].</p> <p>DOR war präspezifiziert als sekundärer Endpunkt und wurde analysiert für Studienteilnehmer welche die Anforderungen an ein objektives Ansprechen (CR, PR) erfüllten (objective response evaluable population). Die DOR wurde durch eine unabhängige Bewertungsinstanz (IRF) oder durch die Prüfarzte (INV) unter Verwendung der RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. DOR war definiert als die Zeit zwischen einer initialen Einstufung als vollständiges Ansprechen (Complete response, CR) oder partielles Ansprechen (Partial response, PR) bis zum frühesten Auftreten einer Krankheitsprogression (Progressive disease, PD) oder Tod. Studienteilnehmer mit CR oder PR ohne Krankheitsprogression oder Tod wurden zum Termin des letzten Tumor-Assessments zensiert.</p> <p>Die Analyse von DOR wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die 95% KI des medianen DOR wurden unter Einsatz der Methode von Brockmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>Die primäre Analyse der Kohorte 1 fand statt, nachdem der letzte, eingeschlossene Patient mindestens 24 Wochen nachbeobachtet worden war (Datenschnitt: 14 September 2015) [13].</p>

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.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt DOR – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<i>Behandlung mit Atezolizumab</i>				
IMvigor210	nein	ja ^a	ja	ja
^a Interpretiert als konsekutiver Patienteneinschluss (s. Kap. 4.4.1)				

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll jedoch für nicht-randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F).

Die Auswertungen des Endpunkts entsprachen den Vorgaben von Studienprotokoll und SAP, und die Ergebnisse der Studie wurden nach dem ITT Prinzip ausgewertet, auch wenn in diese Auswertung protokollgemäß nur Patienten eingingen, die ein objektives Ansprechen auf die Intervention zeigten. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet; eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, und es existieren keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

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.

4.3.2.3.3.1 IMvigor210

In Tabelle 4-52 sind die Ergebnisse für den Endpunkt DOR (ermittelt durch das IRF gemäß RECIST v1.1) zum finalen Datenschnitt und zu den derzeit vorliegenden Datenschnitten der Nachbeobachtung dargestellt.

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse (14.09.2015) war die mediane DOR für beide Populationen noch nicht erreicht. 22 von 23 Respondern (95,7%) zeigten ein beständiges Ansprechen in der Gesamtpopulation. In der IC2/3 Population zeigten alle 7 Responder ein beständiges Ansprechen. Zum 5. Datenschnitt (12.07.2017) lag der Anteil der verbleibenden Responder noch bei 67,9% in der Gesamtpopulation und 66,7% in der IC2/3 Population. Auch zu diesem Analysezeitpunkt war das mediane DOR in beiden Populationen noch nicht erreicht.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt DOR (IRF) aus IMvigor210 Gesamtpopulation sowie IC2/3 Population

Kohorte 1	Gesamtpopulation								IC2/3-Population							
	Analyse- population	Patienten mit Ereignis		Verbleibende Responder		DOR (IRF)			Analyse- population	Patienten mit Ereignis		Verbleibende Responder		DOR (IRF)		
						[Monate]								[Monate]		
Datenschnitt	N	N	%	N	%	Median	95% KI		N	n	%	N	%	Median	95% KI	
							UL	OL							UL	OL
5. Mai 2015	12	1	8,3	11	91,7	n.e	n.e	n.e	5	1	20,0	4	80,0	n.e	4,2	n.e
14. September 2015	23	1	4,3	22	95,7	n.e	n.e	n.e	7	0	0	7	100,0	n.e	n.e	n.e
14. März 2016	28	7	25,0	21	75,0	n.e	12,8	n.e	9	3	33,3	6	66,7	n.e	11,1	n.e
04. Juli 2016	27	8	29,6	19	70,4	n.e	14,1	n.e	9	3	33,3	6	66,7	n.e	11,1	n.e
12. Juli 2017^a	28	9	32,1	19	67,9	n.e	30,4	n.e	9	3	33,3	6	66,7	n.e	11,1	n.e

^aFür den Endpunkt relevanter Datenschnitt, s.a. Absatz Datenschnitte in 4.3.2.3.2.1

DOR (IRF): Dauer des Ansprechens, bestimmt durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung;

KI: Konfidenzintervall nach Brookmeyer und Crowley; n.e.: nicht erreicht; OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls

Quellen: Primärer klinischer Studienbericht (Datenschnitt 05. Mai 2015) [14]; aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015) [13]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. März 2016) [15]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [16]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 12. Juli 2017) [17, 18]

Sensitivitätsanalyse: Prüfarzt-ermittelte DOR

Tabelle 4-53 fasst die Ergebnisse für den Endpunkt DOR (ermittelt durch die Prüfarzte [INV] gemäß RECIST v1.1) zum finalen Datenschnitt und zu den derzeit vorliegenden Datenschnitten der Nachverbeobachtung zusammen. Zum Zeitpunkt der Primäranalyse (14.09.2015) war die mediane DOR noch nicht erreicht. 26 von 27 Respondern (96,3%) zeigten ein beständiges Ansprechen in der Gesamtpopulation. In der IC2/3 Population zeigten alle 10 Responder ein beständiges Ansprechen. Zum 5. Datenschnitt (12.07.2017) lag der Anteil der verbleibenden Responder noch bei 67,7% in der Gesamtpopulation und 70,0% in der IC2/3 Population. Auch zu diesem Analysezeitpunkt war die mediane DOR in beiden Populationen noch nicht erreicht. Die Ergebnisse für die von der unabhängigen Bewertungseinrichtung erhobene DOR (IRF) sind konsistent mit den Ergebnissen für die von den Prüfarzten erhobene DOR (INV).

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt DOR (INV) aus IMvigor210 Gesamtpopulation sowie IC2/3 Population

Kohorte 1	Gesamtpopulation								IC2/3-Population							
	Analyse-population	Patienten mit Ereignis		Verbleibende Responder		DOR (INV)			Analyse-population	Patienten mit Ereignis		Verbleibende Responder		DOR (INV)		
		N	n	%	N	%	Median	95% KI		N	n	%	N	%	Median	95% KI
Datenschnitt							UL	OL							UL	OL
05. Mai 2015	14	0	0,0	14	100,0	n.e	n.e	n.e	7	0	0,0	7	100,0	n.e	n.e	n.e
14. September 2015	27	1	3,7	26	96,3	n.e	n.e	n.e	10	0	0,0	10	100,0	n.e	n.e	n.e
14. März 2016	30	4	13,3	26	86,7	n.e	n.e	n.e	10	1	10,0	9	90,0	n.e	n.e	n.e
04. Juli 2016	30	6	20,0	24	80,0	n.e	16,6	n.e	10	2	20,0	8	80,0	n.e	16,6	n.e
12. Juli 2017^a	31	10	32,3	21	67,7	n.e	18,6	n.e	10	3	30,0	7	70,0	n.e	18,4	n.e

^a Für den Endpunkt relevanter Datenschnitt, s.a. Absatz Datenschnitte in 4.3.2.3.2.1

DOR (INV): Dauer des Ansprechens, bestimmt durch die Prüfarzte;
 KI: Konfidenzintervall nach Brookmeyer und Crowley; n.e.: nicht erreicht; OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls

Quellen: Primärer klinischer Studienbericht (Datenschnitt 05. Mai 2015) [14]; aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015) [13]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. März 2016) [15]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [16]; [16][16][16][16]ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 12. Juli 2017) [17, 18]

4.3.2.3.3.2 Historische Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem

Für diesen Endpunkt wurde kein historischer Vergleich durchgeführt (Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Übertragbarkeit der Ergebnisse von IMvigor210 zur DOR auf den deutschen Versorgungskontext

Das in die Studie IMvigor210 eingeschlossene Patientenkollektiv ist hinsichtlich demografischer und prognostischer Faktoren in der gegenständlichen Indikation mit der Versorgungspraxis in Deutschland vergleichbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Die in IMvigor210 eingeschlossenen Patienten waren zum Großteil männlich (81% sowohl in der Gesamt- als auch der IC2/3 Population) und das mediane Alter lag bei 72 Jahren in der Gesamtpopulation und bei 67 Jahren in der IC2/3-Population. In Deutschland liegt das mittlere Alter von Patienten mit Neuerkrankungen an einem Harnblasentumor bei 75 Jahren, die Erkrankungshäufigkeit ist bei Männern etwa dreimal so hoch wie bei Frauen [29, 72].

Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum DOR auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gewährleistet.

4.3.2.3.3.4 Endpunkt Progressionsfreies Überleben – 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 4-54: Operationalisierung des Endpunkts PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IMvigor210	<p>Falls nicht anders angegeben beziehen sich die Angaben auf Version 8 des Studienprotokolls (datiert 31.10.2016) [76], und den statistischen Analyseplan, Version 1 (datiert 05.06.2015) [77].</p> <p>Die Analyse erfolgte für die im Protokoll definierte ITT-Population, welche aus allen behandelten Patienten besteht, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das PFS war definiert als die Zeit von der ersten Dosis des Prüfpräparates bis zur Progression gemäß RECIST v1.1 ermittelt durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung (IRF) oder Tod unabhängig von der Ursache. Das durch die Prüfarzte (INV) bestimmte PFS war identisch definiert und wird als Sensitivitätsanalyse präsentiert. Das Prüfarzt-berichtete PFS war im Prüfplan prospektiv als sekundärer Endpunkt definiert.</p> <p>Der Tumorstatus wurde protokollgemäß zum Screening (Tag -28 bis Tag -1), etwa alle acht Wochen über 12 Monate nach Tag 1 (± 3 Tage ab Zyklus Zwei) und danach alle 12 Wochen erhoben. Bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis und zum Follow-up wurde der Tumorstatus ebenfalls ermittelt.</p> <p>Hinsichtlich der Zielläsionen war eine Progression gemäß RECIST v1.1 wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 20%ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen bezogen auf den niedrigsten Wert einschließlich BL • Absoluter Anstieg der Summe um mindestens 5 mm • Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen (betrifft Ziel- und Nicht-Zielläsionen) <p>Nicht-Zielläsionen waren protokollgemäß nur qualitativ zu bewerten. Bezogen auf Nicht-Zielläsionen musste eine eindeutige Progression vorhandener Läsionen eingetreten sein. Eine Progression konnte auch vorliegen, wenn der Patient auf Basis der messbaren Zielläsionen eine stabile Erkrankung hatte oder partiell auf die Behandlung angesprochen hatte. In diesem Fall musste die Tumorlast der Nicht-Zielläsionen derart zugenommen haben, dass die Therapie abgebrochen werden musste. Eine moderate Zunahme der Nicht-Zielläsionen war für eine eindeutige Progression nicht ausreichend. Bei Patienten mit nicht messbarer Erkrankung (Zielläsionen) musste die Tumorlast der Nicht-Zielläsionen ebenfalls substantiell in einem Ausmaß zugenommen haben, das der Situation bei messbarer Erkrankung vergleichbar war.</p> <p>Neue maligne Läsionen waren mit einer Progression gleichzusetzen. Hierbei sollte sichergestellt werden, dass der Befund tatsächlich durch den Tumor bedingt war und nicht andere Gründe hatte wie z. B. Unterschiede bei den bildgebenden Verfahren.</p> <p>Eine sogenannte „symptomatische Entgleisung“ stellte kein Kriterium des objektiven Ansprechens dar, sondern einen Grund zum Abbruch der Therapie. Das objektive Ansprechen war auf Basis der Ziel- und Nicht-Zielläsionen zu bestimmen. Für weitere Details zur Operationalisierung siehe Tabelle 4-44.</p> <p>Das PFS wurde für die ITT-Population analysiert, unabhängig davon ob die Patienten zu Studienbeginn eine messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 hatten oder nicht. Patienten, deren Erkrankung nicht fortschritt oder die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des Tumorstatus zensiert. Patienten mit fehlenden Werten nach BL wurden zum Zeitpunkt der ersten Dosis plus ein Tag zensiert. Patienten ohne Verlaufskontrolle (lost to follow-up) wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorerhebung ohne Progression zensiert. Die Zensierung galt für beide Operationalisierungen (IRF und Prüfarzte).</p> <p>Das mediane PFS wurde mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die 95% KI des medianen PFS wurden unter Einsatz der Methode von Brockmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>Die primäre Analyse der Kohorte 1 fand statt, nachdem der letzte, eingeschlossene Patient</p>

Studie	Operationalisierung
	mindestens 24 Wochen nachbeobachtet worden war (Datenschnitt: 14. September 2015) [13].

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.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<i>Behandlung mit Atezolizumab</i>				
IMvigor210	nein	ja ^a	ja	ja
^a Interpretiert als konsekutiver Patienteneinschluss (s. Kap. 4.4.1)				

Da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine nicht-kontrollierte prospektive Studie handelt, gelten die Ergebnisse aufgrund des Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll jedoch für nicht-randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F).

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.

4.3.2.3.3.4.1 IMvigor210

In Tabelle 4-56 sind die Ergebnisse für den Endpunkts PFS (ermittelt durch das IRF gemäß RECIST v1.1) zu den derzeit vorliegenden Datenschnitten dargestellt.

Zum Zeitpunkt der primären Analyse (14.09.2015) war die Erkrankung nach Bewertung durch das IRF gemäß RECIST v1.1 bei 81 der 119 Patienten (68,1%) der Gesamtpopulation und bei 20 der 32 Patienten (62,5%) der IC2/3 Population fortgeschritten oder die Patienten waren verstorben. Das mediane PFS lag bei 2,4 Monaten (95% KI: [2,1; 4,1]) in der Gesamtpopulation und bei 2,9 Monaten (95% KI: [2,1; 4,2]) in der IC2/3 Population. Zum aktuellsten Datenschnitt (12.07.2017) lag das mediane PFS bei 3,8 Monaten (95% KI: [2,1; 4,3]) in der Gesamtpopulation und bei 4,1 Monaten (95% KI: [2,1; 12,3]) in der IC2/3 Population.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt PFS (IRF) nach RECIST v1.1 aus IMvigor210 Gesamtpopulationsowie IC2/3 Population

Datenschnitt	Gesamtpopulation						IC2/3-Population					
	Analyse- population	Patienten mit Ereignis		PFS (IRF)			Analyse- population	Patienten mit Ereignis		PFS (IRF)		
		N	N	%	Median [Monate]	95% KI UL OL		N	n	%	Median [Monate]	95% KI UL OL
05. Mai 2015	118	48	40,7	2,3	2,1	4,2	32	11	34,4	4,2	2,1	n.e.
14. September 2015	119	81	68,1	2,4	2,1	4,1	32	20	62,5	2,9	2,1	4,2
14. März 2016	119	87	73,1	2,9	2,1	4,2	32	24	75,0	4,1	2,3	11,8
04. Juli 2016	119	88	73,9	2,7	2,1	4,2	32	24	75,0	4,1	2,3	11,8
12. Juli 2017^a	119	94	79,0	3,8	2,1	4,3	32	24	75,0	4,1	2,1	12,3

^aFür den Endpunkt relevanter Datenschnitt, s.a. Absatz Datenschnitte in 4.3.2.3.2.1
PFS (IRF): progressionsfreies Überleben, bestimmt durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung;
KI: Konfidenzintervall nach Brookmeyer und Crowley; OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls
Quellen: Primärer klinischer Studienbericht (Datenschnitt 05. Mai 2015) [14]; aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015)[13]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. März 2016) [15]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [16]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 12. Juli 2017) [17, 18]

Sensitivitätsanalyse: Prüfarzt-ermitteltes PFS

Das durch die Prüfarzte bestimmte PFS (INV) war vergleichbar mit dem durch die unabhängige Bewertungseinrichtung bestimmten PFS (IRF). Zum Zeitpunkt der primären Analyse (14.09.2015) war die Erkrankung gemäß RECIST v1.1 bei 75 der 119 Patienten (63,0%) der Gesamtpopulation und bei 18 der 32 Patienten (56,3%) der IC2/3 Population fortgeschritten oder die Patienten waren verstorben. Das mediane PFS lag bei 4,2 Monaten (95% KI: [2,3; 5,7]) in der Gesamtpopulation und bei 4,2 Monaten (95% KI: [2,1; n.e.]) in der IC2/3 Population. Bis zum aktuellsten Datenschnitt (12.07.2017) lag das mediane PFS bei 4,2 Monaten (95% KI: [2,3; 5,7]) in der Gesamtpopulation und bei 4,2 Monaten (95% KI: [2,1;15,0]) in der IC2/3 Population.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt PFS (INV) nach RECIST v1.1 aus IMvigor210 Gesamtpopulation sowie IC2/3 Population

Datenschnitt	Gesamtpopulation						IC2/3-Population					
	Analyse- population	Patienten mit Ereignis		PFS (INV)			Analyse- population	Patienten mit Ereignis		PFS (INV)		
				Median	95% KI					Median	95% KI	
					[Monate]	UL					OL	[Monate]
N	n	%				N	n	%				
05. Mai 2015	118	58	49,2	4,0	2,1	4,2	32	15	46,9	4,2	2,1	n.e
14. September 2015	119	75	63,0	4,2	2,3	5,7	32	18	56,3	4,2	2,1	n.e
14. März 2016	119	83	69,7	4,2	2,3	5,7	32	21	65,6	4,2	2,1	15,0
04. Juli 2016	119	85	71,4	4,2	2,3	5,7	32	22	68,8	4,2	2,1	15,0
12. Juli 2017^a	119	91	76,5	4,2	2,3	5,7	32	23	71,9	4,2	2,1	15,0

^a Für den Endpunkt relevanter Datenschnitt, s.a. Absatz Datenschnitte in 4.3.2.3.2.1
PFS (INV): progressionsfreies Überleben, bestimmt durch die Prüfarzte;
KI: Konfidenzintervall nach Brookmeyer und Crowley; OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls
Quellen: Primärer klinischer Studienbericht (Datenschnitt 05. Mai 2015) [14]; aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015)[13]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. März 2016) [15]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [16]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 12. Juli 2017) [17, 18]

4.3.2.3.3.4.2 Historische Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem

Für diesen Endpunkt wurde kein historischer Vergleich durchgeführt (Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Übertragbarkeit der Ergebnisse von IMvigor210 zur PFS auf den deutschen Versorgungskontext

Das in die Studie IMvigor210 eingeschlossene Patientenkollektiv ist hinsichtlich demografischer und prognostischer Faktoren in der gegenständlichen Indikation mit der Versorgungspraxis in Deutschland vergleichbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Die in IMvigor210 eingeschlossenen Patienten waren zum Großteil männlich (81% sowohl in der Gesamt- als auch der IC2/3 Population) und das mediane Alter lag bei 72 Jahren in der Gesamtpopulation und bei 67 Jahren in der IC2/3-Population. In Deutschland liegt das mittlere Alter von Patienten mit Neuerkrankungen an einem Harnblasentumor bei 75 Jahren, die Erkrankungshäufigkeit ist bei Männern etwa dreimal so hoch wie bei Frauen [29, 72].

Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum PFS auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gewährleistet.

4.3.2.3.3.5 Verträglichkeit – 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 4-58 Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte

Studie	Operationalisierung
IMvigor210	<p>Falls nicht anders angegeben beziehen sich die Angaben auf Version 8 des Studienprotokolls (datiert 31.10.2016) [76] und den statistischen Analyseplan, Version 1 (datiert 05.06.2015) [77].</p> <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 20.0) 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. Es werden Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) dargestellt. Patienten, bei denen verschiedene Ereignisse unterschiedlichen Schweregrades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. Die Progression des Primärtumors sowie das Auftreten neuer Läsionen wurden als Wirksamkeitsparameter berücksichtigt und nicht als UE berichtet.</p> <p>Anmerkung: Bei einer radiologisch nicht bestätigten Progression wurden zunächst alle zugrundeliegenden Symptome als UE berichtet und nach radiologischer Bestätigung wieder gelöscht.</p> <p><u>Patienten mit UE Grad ≥ 3, 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>Patienten, bei denen mehrere SUE unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende SUE wurden auch nach Studienende erhoben und berichtet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund eines UE</u></p> <p>Mit dem Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE wurden alle Abbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten.</p> <p><u>Patienten mit UE von speziellem Interesse (AESI)</u></p> <p>UE von speziellem Interesse (Adverse Events of Special Interest =AESI) wurden im Studienprotokoll (S.91 Version 8) 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 Roche (Abteilung Arzneimittelsicherheit) 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 SMQs, Sponsor definierte Adverse Events Grouped Terms (AEGTs) sowie High Level Terms (HLTs) nach einem definierten medizinischen Konzept verwendet, um weitere AESI aus der UE Datenbank zu identifizieren.</p> <p>Dieses medizinische Konzept wird kontinuierlich nach aktuellem wissenschaftlichen Kenntnisstand und aktueller Datenlage angepasst und umfasst die mit Atezolizumab assoziierten, bereits identifizierten als auch potentielle 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 AEGTs, MedDRA-standardisierten SMQs und HLTs. [78]</p> <p>Potentiell immunvermittelte Nebenwirkungen (<i>immune-related</i> Adverse Events = irAEs), werden auf oben beschriebene Weise unter den AESI erfasst.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Anzahl der Patienten mit UE von speziellem Interesse hat sich im Vergleich zu den im ursprünglichen Verfahren vorgelegten Patientenzahlen, welche potentiell immunvermittelte Nebenwirkungen aufweisen, verändert. Grund dafür ist eine Anpassung der Operationalisierung, welche die immunvermittelten Ereignisse nicht länger über den Einsatz systemischer Kortikosteroide bei nicht anderweitig erklärbarer Krankheitsätiologie definiert, sondern mittels des oben beschriebenen medizinischen Konzepts. Die aktualisierte Operationalisierung findet in allen laufenden und zukünftigen Datenauswertungen von Roche und somit auch im vorliegenden Dossier Anwendung</p> <p><u>Patienten mit ausgewählten UE – weitere Untersuchungen</u></p> <p>Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (Inzidenz von $\geq 5\%$, sortiert nach Systemorganklassen) werden dargestellt.</p>
<i>Historische Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie</i>	
Bamias 2007	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden für die Verträglichkeit ausgewertet. Es wurden die NCI-CTC Kriterien (v3.0) eingesetzt. Alle unerwünschten Ereignisse wurden bis zur Stabilisierung oder dem Abklingen nachverfolgt. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten waren für die Erhebung der unerwünschten Ereignisse evaluierbar.
Bellmunt 2001	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE. Alle Patienten, die zumindest eine Therapiedosis erhalten hatten wurden für die Auswertung herangezogen. Schweregrade wurden auf Basis der CTCAE erhoben.
Carles 2000	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE. Alle Patienten konnten für die Auswertung von UE herangezogen werden. Schweregrade wurden auf Basis der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (Dezember 1994) erhoben.

Studie	Operationalisierung
De Santis 2012	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE. Schweregrade wurden auf Basis der CTCAE v2.0 erhoben. 118/119 Patienten, die in den Carbo/Gem-Arm eingeschlossen waren standen für die Analyse der Verträglichkeit zur Verfügung
Linardou 2004	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden für die Verträglichkeit ausgewertet. Es wurden die WHO-Kriterien eingesetzt. 55 von 56 eingeschlossenen Patienten standen für die Auswertung der Verträglichkeit zur Verfügung.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Apekte
<i>Behandlung mit Atezolizumab</i>				
IMvigor210	nein	Ja ^{a, b}	ja	ja
<i>Behandlung mit der zVT Carbo/Gem</i>				
Bamias 2007	nein	ja ^a	ja	ja
Bellmunt 2001	nein	ja ^a	ja	ja
Carles 2000	nein	ja ^a	ja	ja
De Santis 2012	nein	ja ^a	ja	ja
Linardou 2004	nein	ja ^a	ja	ja
^a In IMvigor210 sind die Definitionen von ITT und Safety Population identisch (alle Patienten, die mindestens einmal das Prüfpräparat erhalten hatten)				
^b Interpretiert als konsekutiver Patienteneinschluss (s. Kap. 4.4.1)				

Da es sich bei den eingeschlossenen Studien (mit Ausnahme der Studie De Santis 2012) um nicht-kontrollierte prospektive Studien handelt, gelten die Ergebnisse aufgrund des Studiendesigns generell als hoch verzerrt. Für UE \geq Grad 3 und SUE existieren jedoch klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser unerwünschten Ereignisse ermöglichen. Somit führt hier das offene Studiendesign nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotentials.

In die Analyse der unerwünschten Ereignisse wurden in die IMvigor210-Studie alle Patienten, die mindestens einmal das Prüfpräparat erhalten hatten eingeschlossen, d. h. die Patienten wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation ausgewertet. Die Analysen entsprachen dem Studienprotokoll und dem SAP. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet. Diese Tatsache führt jedoch, zumindest bei der Erhebung von schweren UE und SUE, zu keiner erheblichen Verzerrung. Die Ergebnisse wurden ergebnisunabhängig berichtet, und es sind keine weiteren Aspekte identifizierbar, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Für den historischen Vergleich des Sicherheitsprofils von Atezolizumab (IMvigor210) mit der zVT wurden folgende historische Interventionsstudien aus einer systematischen Literaturrecherche eingeschlossen: Bamias 2007 [5], Bellmunt 2001 [6], Carles 2000 [7], De Santis 2012 [8], Linardou 2004 [9]. Die Studie von De Santis 2012 ist eine randomisierte kontrollierte Studie, die verbleibenden eingeschlossenen Studien sind prospektiv geplante, einarmige Studien. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung in keiner der eingeschlossenen Studien verblindet. Wenn nicht anders angegeben, wurden alle behandelten Patienten in die Auswertung des Sicherheitsprofils eingeschlossen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, oder auf sonstige Aspekte, die auf eine Verzerrung der Ergebnisse hindeuten könnten, vor. Die Baseline-Charakteristika der in die historischen Studien eingeschlossenen Patienten sind vergleichbar mit denjenigen aus der IMvigor210-Studie.

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.

4.3.2.3.3.5.1 IMvigor210

Zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt 14.09.2015) betrug die mediane Dauer der Nachverfolgung 14,4 Monate. Zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Datenschnitts (Datenschnitt vom 12.07.2017) lag der mediane Follow-up bei 29,3 Monaten (Gesamtpopulation) bzw. 29,1 Monaten (IC2/3) (siehe Tabelle 4-36). Da für die Bewertung der Verträglichkeit die kumulative Evidenz zu UE entscheidend ist, werden für diesen Endpunkt die Daten des letzten verfügbaren Datenschnitts vom 12.07.2017 verwendet.

Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE jeglichen Grades aus Kohorte 1, IMvigor210

Endpunkt	Gesamtpopulation					IC2/3 Population				
	Analyse-population N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]		Analyse-population N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]	
		n	[%]	UL	OL		n	[%]	UL	OL
Patienten mit UE	119	115	96,6	91,7	98,7	32	31	96,9	84,3	99,4

KI: Konfidenzintervall (nach Wilson), OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls, UE: Unerwünschtes Ereignis, UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls

In der Studie IMvigor210 trat bei 115 (96,6%) Patienten in der Gesamtpopulation und bei 31 (96,9 %) in der IC2/3 Population ein UE jeglichen Grades auf (Tabelle 4-60).

Patienten mit UE Grad ≥ 3

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt UE des Grades ≥ 3 aus Kohorte 1, IMvigor210

Endpunkt	Gesamtpopulation					IC2/3 Population				
	Analyse-population N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]		Analyse-population N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]	
		n	[%]	UL	OL		n	[%]	UL	OL
Patienten mit UE Grad ≥ 3	119	64	53,8	44,8	62,5	32	19	59,4	42,3	74,5
Patienten mit UE Grad 3	119	46	38,7	30,4	47,6	32	14	43,8	28,2	60,7
Patienten mit UE Grad 4	119	14	11,8	7,1	18,8	32	3	9,4	3,2	24,2
Patienten mit UE Grad 5	119	4	3,4	1,3	8,3	32	2	6,3	1,7	20,1

KI: Konfidenzintervall (nach Wilson), OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls, UE: Unerwünschtes Ereignis, UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls

UE Grad ≥ 3 wurden bei 64 von 119 Patienten der Gesamtpopulation dokumentiert. Dies entspricht 53,8% (95% KI: [44,8; 62,5]) der Gesamtpopulation. Vorrangig handelte es sich bei den Patienten mit UE Grad ≥ 3 um Patienten mit maximal Grad 3 UE (38,7%, 95% KI: [30,4; 47,6]). Grad 4 UE wurden bei 11,8% (95% KI: [7,1; 18,8]) der Patienten der Gesamtpopulation dokumentiert. Die beiden häufigsten UE \geq Grad 3 in der Gesamtpopulation

waren Fatigue (6,7%) und Anämie (5,9%). [79] Das dritthäufigste UE \geq Grad 3 in der Gesamtpopulation war eine Hyponatriämie (4,2%).

In der IC2/3 Population wurden bei insgesamt 19 von 32 Patienten UE Grad \geq 3 dokumentiert (59,4%), 14 dieser Patienten hatten nur UE Grad 3.

Die hier beobachtete Inzidenz der UE Grad \geq 3 entspricht der für eine Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab in dieser Indikation zu erwartenden und spiegelt die Ergebnisse anderer Atezolizumab Studien wieder.

Patienten mit UE Grad 5

UE Grad 5 innerhalb von 30 Tagen nach letzter Verabreichung von Atezolizumab traten bei vier von 119 Patienten (3,4%; 95%-KI: [1,3; 8,3]) der Gesamtpopulation auf. Es handelte sich hierbei um die folgenden Ereignisse: Sepsis, Myokardinfarkt, Herzstillstand und respiratorische Insuffizienz. Davon traten Sepsis und Myokardinfarkt bei zwei von 32 Patienten (6,3%; 95%-KI: [1,7; 20,1]) der IC2/3 Population auf.

Eines dieser Ereignisse (Sepsis) wurde als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. Der Patient, welcher der IC2/3 Population angehörte, entwickelte an Tag 8 nach der ersten Atezolizumab-Gabe grippeähnliche Symptome, die sich im Laufe der folgenden Tage verschlechterten. Zudem traten Fieber, Panzytopenie sowie ein Multi-Organ-Versagen auf. An Tag 11 wurde der Patient aufgrund einer Sepsis hospitalisiert, die am selben Tag zum Tod führte.

Die weiteren UE Grad 5 wurden nicht als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt. Bei diesen Ereignissen handelte es sich je um einen Fall von Herzstillstand, Myokardinfarkt und respiratorischer Insuffizienz.

Der Patient, bei dem Herzstillstand als Grad 5 UE dokumentiert wurde, wies anamnestisch als Risikofaktoren Diabetes mellitus, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma sowie eine Raucheranamnese auf. Eine durchgeführte Autopsie ergab das Vorliegen einer ischämischen Herzerkrankung.

Bei einem Patienten, welcher der IC2/3 Population angehörte, führte ein Myokardinfarkt zum Tod. Medizinische Vorerkrankungen umfassten eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) sowie einen Myokardinfarkt. Die durchgeführte Angiografie der Koronararterien zeigte eine schwere koronare Herzkrankheit.

Ein Patient der Gesamtpopulation verstarb aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz. Zum Zeitpunkt des Todes lagen bei ihm Lungen-, Leber- sowie Pleurametastasen vor. Zudem zeigten sich anamnestisch weitere Grunderkrankungen (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, COPD, hypertensive Herzerkrankung).

Bei einem Patienten der Gesamtpopulation wurde Atemnot, die mehr als 30 Tage nach der letzten Atezolizumab-Gabe auftrat, als Todesursache dokumentiert. Die Atemnot wurde nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht.

Während des Studienverlaufs traten drei weitere Todesfälle aufgrund anderer nicht spezifizierter Ursachen (nicht aufgrund einer Progression der Grunderkrankung oder aufgrund eines unerwünschten Ereignisses) auf. Einer der Patienten mit ungeklärter Todesursache stammte aus der Gesamtpopulation Ein zweiter Patient aus der IC2/3 Population verstarb während der Follow up Periode, 113 Tage nach der letzten applizierten Dosis Atezolizumab. Bei dem dritten Patient, welcher ebenfalls der IC2/3 Population angehörte, wird eine thrombotisch-thrombopenische Purpura (TTP) sowie eine disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) als Todesursache vermutet, die genaue Ursache konnte jedoch nicht ermittelt werden.

Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit SUE aus Kohorte 1, IMvigor210

Datenschnitt	Gesamtpopulation					IC2/3 Population				
	Analyse-population	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]		Analyse-population	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]	
	N	n	[%]	UL	OL	N	n	[%]	UL	OL
Patienten mit SUE	119	48	40,3	32,0	49,3	32	17	53,1	36,4	69,1

KI: Konfidenzintervall (nach Wilson), OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls, UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten bei 48 von 119 Patienten in der Gesamtpopulation (40,3%; 95%-KI: [32,0; 49,3]) und bei 17 Patienten in der IC2/3 Subgruppe (53,1%; 95%-KI: [36,4; 69,1]) auf (Tabelle 4-62).

Die hier beobachtete Inzidenz der SUE entspricht der für eine Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab in dieser Indikation zu erwartenden Häufigkeit und entspricht den Ergebnissen anderer Atezolizumab Studien in anderen Indikationen.

Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses (UE)

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE) aus Kohorte 1, IMvigor210

Datenschnitt	Gesamtpopulation					IC2/3 Population				
	Analyse-population	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]		Analyse-population	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]	
	N	n	[%]	UL	OL	N	n	[%]	UL	OL
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	119	11	9,2	5,2	15,8	32	4	12,5	5,0	28,1

KI: Konfidenzintervall (nach Wilson), OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls, UE: Unerwünschtes Ereignis, UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls

Bei elf Patienten (9,2%; 95% KI: [5,2; 15,8]) der Gesamtpopulation bzw. bei vier Patienten der IC2/3 Population (12,5%; 95% KI: [5,0; 28,1]) wurde die Behandlung mit Atezolizumab aufgrund eines UE abgebrochen (Tabelle 4-63).

Die Inzidenz der Behandlungsabbrüche wegen UE in der Kohorte 1 der IMvigor210 entspricht der für die Atezolizumab Therapie in der Indikation zu erwartenden.

Patienten mit UE von speziellem Interesse

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE von speziellem Interesse aus Kohorte 1, IMvigor210

Datenschnitt	Gesamtpopulation					IC2/3 Population				
	Analyse- population	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]		Analyse- popula- tion	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]	
		N	n	[%]	UL		OL	N	n	[%]
Patienten mit UE von speziellem Interesse (alle Grade)	119	48	40,3	32,0	49,3	32	15	46,9	30,9	63,6
Patienten mit UE von speziellem Interesse \geq Grad 3	119	11	9,2	5,2	15,8	32	3	9,4	3,2	24,2
Patienten mit schwerwiegenden UE von speziellem Interesse	119	6	5,0	2,3	10,6	32	2	6,3	1,7	20,1
Patienten mit UE von speziellem Interesse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben	119	1	0,8	0,1	4,6	32	0	0,0	0,0	10,7
Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz	119	1	0,8	0,1	4,6	32	0	0,0	0,0	10,7
Immunvermittelte Kolitis	119	3	2,5	0,9	7,2	32	0	0,0	0,0	10,7
Infusionsbedingte Reaktion	119	5	4,2	1,8	9,5	32	3	9,4	3,2	24,2
Immunvermittelter Ausschlag	119	27	22,7	16,1	31,0	32	7	21,9	11,0	38,8
Immunvermittelte toxische Augenentzündung	119	1	0,8	0,1	4,6	32	0	0,0	0,0	10,7
Immunvermittelte Hepatitis (Diagnose und Laborwerte)	119	16	13,4	8,4	20,7	32	4	12,5	5,0	28,1

Datenschnitt	Gesamtpopulation					IC2/3 Population				
	Analyse- population	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]		Analyse- popula- tion	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]	
		N	n	[%]	UL		OL	N	n	[%]
Immunvermittelte Hepatitis (Diagnose)	119	2	1,7	0,5	5,9	32	1	3,1	0,6	15,7
Immunvermittelte Hepatitis (abnorme Laborwerte)	119	15	12,6	7,8	19,8	32	3	9,4	3,2	24,2
Immunvermittelte Hypothyreose	119	10	8,4	4,6	14,8	32	3	9,4	3,2	24,2
Immunvermittelte Hyperthyreose	119	2	1,7	0,5	5,9	32	0	0,0	0,0	10,7
Immunvermittelte Pneumonitis	119	2	1,7	0,5	5,9	32	1	3,1	0,6	15,7
Rhabdomyolyse	119	3	2,5	0,9	7,2	32	2	6,3	1,7	20,1

KI: Konfidenzintervall (nach Wilson), OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls, UE: Unerwünschtes Ereignis, UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls

Ereignisse von speziellem Interesse (AESI) traten bei insgesamt 48 Patienten (40,3%) der Gesamtpopulation und bei 15 Patienten (46,9%) der IC2/3 Population auf. Bei den Ereignissen handelt es sich mehrheitlich um Ereignisse von mildem bis mäßigem Schweregrad (Grad 1-2).

AESI \geq Grad 3 traten bei 11 Patienten (9,2%) der Gesamtpopulation und bei 3 Patienten (9,4%) der IC2/3 Population auf. Lediglich bei einem Patient in der Gesamtpopulation führte das Auftreten eines AESI zu einem Behandlungsabbruch, in der IC2/3 Population brach kein Patient die Therapie aufgrund eines AESI vorzeitig ab.

Die in der Fachinformation für Atezolizumab beschriebenen immunvermittelten UE Myasthenia gravis, Meningoenzephalitis, Meningitis, Enzephalitis, Myokarditis, Guillain-Barre Syndrom, Pankreatitis, Myositis, Diabetes mellitus, Nephritis, Hypophysitis und systemische Immunaktivierung traten in der IMvigor210 Studie nicht auf. Ebenfalls kam es zu keinem Auftreten einer immunvermittelten Vaskulitis oder autoimmunhämolytischer Anämie.

Dem Auftreten der UE von speziellem Interesse liegt überwiegend der Wirkmechanismus von Atezolizumab zu Grunde. Die Inzidenzen stimmen mit dem für die Substanz bekannten Sicherheitsprofil überein.

Anmerkung:

Die Anzahl der Patienten mit UE von speziellem Interesse hat sich im Vergleich zu den im ursprünglichen Verfahren vorgelegten Patientenzahlen, welche potentiell immunvermittelte Nebenwirkungen aufweisen, verändert. Grund dafür ist eine Anpassung der Operationalisierung, welche die immunvermittelten Ereignisse nicht länger über den Einsatz systemischer Kortikosteroide bei nicht anderweitig erklärbarer Krankheitsätiologie definiert, sondern mittels des in der Operationalisierung beschriebenen medizinischen Konzepts.

Die aktualisierte Operationalisierung findet in allen laufenden und zukünftigen Datenauswertungen von Roche und somit auch im vorliegenden Dossier Anwendung.

Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen***Patienten mit UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und allgemeine Beschwerden am Verabreichungsort – weitere Untersuchungen***

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, des Gastrointestinaltrakts und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Gesamtpopulation					IC2/3-Population				
	N	Patienten mit Ereignis	95%-KI für Ereignisrate [%]			N	Patienten mit Ereignis	95%-KI für Ereignisrate [%]		
			n	[%]	UL			OL	N	[%]
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>										
Anämie	119	26	21,8	15,4	30,1	32	10	31,3	18,0	48,6
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>										
Abdominalschmerz	119	13	10,9	6,5	17,8	32	3	9,4	3,2	24,2
Diarrhoe (Durchfall)	119	31	26,1	19,0	34,6	32	4	12,5	5,0	28,1
Erbrechen	119	24	20,2	13,9	28,3	32	9	28,1	15,6	45,4
Obstipation (Verstopfung)	119	20	16,8	11,2	24,5	32	3	9,4	3,2	24,2
Nausea (Übelkeit)	119	29	24,4	17,5	32,8	32	7	21,9	11,0	38,8
Schmerzen Oberbauch	119	6	5,0	2,3	10,6	32	1	3,1	0,6	15,7
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>										
Appetit vermindert	119	33	27,7	20,5	36,4	32	10	31,3	18,0	48,6
Asthenie	119	14	11,8	7,1	18,8	32	2	6,3	1,7	20,1
Fatigue (Ermüdung)	119	63	52,9	44,0	61,7	32	16	50,0	33,6	66,4
Fieber	119	23	19,3	13,2	27,3	32	7	21,9	11,0	38,8
Peripheres Ödem	119	21	17,6	11,8	25,5	32	3	9,4	3,2	24,2
Schmerz	119	8	6,7	3,4	12,7	32	1	3,1	0,6	15,7

Endpunkt	Gesamtpopulation					IC2/3-Population				
	N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]		N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]	
				UL	OL				UL	OL
		n	[%]	UL	OL		N	[%]	UL	OL
Schmerz in einer Extremität	119	9	7,6	4,0	13,8	32	4	12,5	5,0	28,1
Schüttelfrost	119	12	10,1	5,9	16,8	32	4	12,5	5,0	28,1

Unter Atezolizumab war Anämie in der Gesamtpopulation mit 21,8% (95% KI: [15,4; 30,1]) das einzige UE der Erkrankungen des blutbildenden Systems, welches mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ dokumentiert wurde. Die meisten Anämien waren Grad 1 und 2. In der IC2/3 Population kam es bei 31,3% (95% KI: [18,0; 48,6]) der Patienten zum Auftreten einer Anämie.

Die Anämie ist ein Symptom einer Krebserkrankung und steht nicht im Zusammenhang mit der Krebsimmuntherapie.

Bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten in der Gesamtpopulation mit einer Inzidenz von 26,1% der Patienten Diarrhoe (Durchfall) und bei 24,4% der Patienten Nausea (Übelkeit) auf.

In der IC2/3 Population waren es 12,5% (95% KI: [5,0; 28,1]) der Patienten, die eine Diarrhoe (Durchfall) erlitten bzw. 21,9% (95% KI: [11,0; 38,8]) für die Nausea (Übelkeit) dokumentiert wurde.

Diese sind für eine Krebstherapie bzw. für die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab erwartete Inzidenzen.

Die Inzidenzen der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (Appetit vermindert, Asthenie, Fatigue (Ermüdung), Fieber, Ödem, peripherer Schmerz, Schmerz in einer Extremität und Schüttelfrost) entsprechen ebenfalls den für das Krankheitsbild des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen UC typischen Häufigkeiten und bestätigen das bekannte Sicherheitsprofil von Atezolizumab.

Patienten mit UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Untersuchungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Endokrine Erkrankungen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE aus den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Untersuchungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Endokrine Erkrankungen

Endpunkt	Gesamtpopulation					IC2/3-Population				
	N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]		N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]	
		n	[%]	UL	OL		n	[%]	UL	OL
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>										
Harnwegsinfektion	119	20	16,8	11,2	24,5	32	5	15,6	6,9	31,8
Infektion der oberen Atemwege	119	8	6,7	3,4	12,7	32	2	6,3	1,7	20,1
<i>Untersuchungen</i>										
Alaninaminotransferase erhöht	119	10	8,4	4,6	14,8	32	2	6,3	1,7	20,1
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	119	8	6,7	3,4	12,7	32	1	3,1	0,6	15,7
Aspartataminotransferase erhöht	119	10	8,4	4,6	14,8	32	3	9,4	3,2	24,2
Gewicht erniedrigt	119	11	9,2	5,2	15,8	32	3	9,4	3,2	24,2
Kreatinin im Blut erhöht	119	23	19,3	13,2	27,3	32	8	25,0	13,3	42,1
Lymphozytenzahl erniedrigt	119	6	5,0	2,3	10,6	32	1	3,1	0,6	15,7
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>										
Dehydratation	119	11	9,2	5,2	15,8	32	4	12,5	5,0	28,1
Hyperglykämie	119	11	9,2	5,2	15,8	32	2	6,3	1,7	20,1
Hyperkaliämie	119	11	9,2	5,2	15,8	32	3	9,4	3,2	24,2
Hyponatriämie	119	12	10,1	5,9	16,8	32	4	12,5	5,0	28,1
<i>Endokrine Erkrankungen</i>										
Hypothyreose	119	10	8,4	4,6	14,8	32	3	9,4	3,2	24,2

In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen waren Harnwegsinfektionen und Infektionen der oberen Atemwege die einzigen UE, die mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ auftraten.

Kreatininerhöhung im Blut war mit einer Inzidenz von 19,3% das häufigste UE der SOC Untersuchungen in der Gesamtpopulation. Kreatininerhöhung im Blut wird häufig bei Erkrankungen der ableitenden Harnwege beobachtet. Alle anderen Ereignisse in dieser SOC traten mit einer Inzidenz von 5-10% in dem für das Krankheitsbild zu erwartenden Rahmen auf. Auch für die IC2/3 Population wurde die Kreatininerhöhung mit einer Inzidenz von 25% (8 Patienten) als häufigstes UE der SOC Untersuchungen dokumentiert.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden mit einer Inzidenz von maximal 10,1% in der Gesamtpopulation bzw. von maximal 12,5% in der IC2/3 Population dokumentiert.

Patienten mit UE der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Gesamtpopulation					IC2/3-Population				
	N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]		N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]	
				UL	OL				UL	OL
n	[%]	UL	OL	n	[%]	UL	OL			
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>										
Rückenschmerzen	119	19	16,0	10,5	23,6	32	6	18,8	8,9	35,3
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	119	6	5,0	2,3	10,6	32	2	6,3	1,7	20,1
Arthralgie	119	24	20,2	13,9	28,3	32	6	18,8	8,9	35,3
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>										
Kopfschmerz	119	13	10,9	6,5	17,8	32	4	12,5	5,0	28,1
Schwindelgefühl	119	10	8,4	4,6	14,8	32	3	9,4	3,2	24,2
Verwirrtheitszustand	119	7	5,9	2,9	11,6	32	2	6,3	1,7	20,1
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>										
Angst	119	11	9,2	5,2	15,8	32	2	6,3	1,7	20,1
Depression	119	7	5,9	2,9	11,6	32	1	3,1	0,6	15,7
Schlaflosigkeit	119	11	9,2	5,2	15,8	32	3	9,4	3,2	24,2

Die beiden häufigsten UE der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in der Gesamtpopulation waren Arthralgie (20,2%) und Rückenschmerzen (16,0%). Auch in der IC2/3 Population waren Arthralgie und Rückenschmerzen mit einer Inzidenz von jeweils 18,8% die häufigsten UE der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen.

Die häufigsten UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems in der Gesamtpopulation waren Kopfschmerz mit einer Inzidenz von 10,9% und Schwindelgefühl mit einer Inzidenz von 8,4%. In der Subpopulation der IC2/3 Patienten waren die häufigsten UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems ebenfalls Kopfschmerz mit einer Inzidenz von 12,5% und Schwindelgefühl mit 9,4%.

Die häufigsten UE der SOC psychiatrische Erkrankungen waren Angst und Schlaflosigkeit mit jeweils 9,2% in der Gesamtpopulation bzw. 6,3% (Angst) und 9,4% (Schlaflosigkeit) in der IC2/3 Population.

Patienten mit UE der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Gefäßerkrankungen– weitere Untersuchungen

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Gefäßerkrankungen– weitere Untersuchungen

Endpunkt	Gesamtpopulation					IC2/3-Population				
	N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]		N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]	
		n	[%]	UL	OL		n	[%]	UL	OL
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>										
akute Nierenschädigung	119	6	5,0	2,3	10,6	32	1	3,1	0,6	15,7
Beckenschmerz	119	7	5,9	2,9	11,6	32	2	6,3	1,7	20,1
Hämaturie	119	12	10,1	5,9	16,8	32	4	12,5	5,0	28,1
Proteinurie	119	6	5,0	2,3	10,6	32	2	6,3	1,7	20,1
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>										
Dyspnoe	119	17	14,3	9,1	21,7	32	3	9,4	3,2	24,2
Husten	119	24	20,2	13,9	28,3	32	7	21,9	11,0	38,8
Nasenverstopfung	119	7	5,9	2,9	11,6	32	4	12,5	5,0	28,1
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>										
Ausschlag	119	14	11,8	7,1	18,8	32	2	6,3	1,7	20,1
Pruritus	119	22	18,5	12,5	26,4	32	5	15,6	6,9	31,8
Trockene Haut	119	10	8,4	4,6	14,8	32	3	9,4	3,2	24,2
<i>Gefäßerkrankungen</i>										
Hypotonie	119	7	5,9	2,9	11,6	32	2	6,3	1,7	20,1

In der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege war Hämaturie in der Gesamtpopulation mit einer Inzidenz von 10,1% (95% KI [5,9; 16,8]) das häufigste UE. In der IC2/3 Population wurde ebenfalls Hämaturie als das häufigste UE mit einer Inzidenz von 12,5% (95% KI [5,0; 28,1]) beschrieben.

Das häufigste UE der SOC Gefäßerkrankungen war in der Gesamtpopulation als auch in der IC2/3 Population Hypotonie 5,9% (95% KI: [2,9; 11,6]) bzw. 6,3% (95% KI: [1,7; 20,1]).

Zusammenfassung: Patienten mit ausgewählten UE – weitere Untersuchungen

Zusammenfassend entsprachen die in den diskutierten SOC beobachteten UE Inzidenzen dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind vergleichbar mit den bislang in weiteren Indikationen durchgeführten randomisierten mehrarmigen Studien wie z.B. der Studie GO28915 (OAK). In der Kohorte 1 der Studie IMvigor210 sind keine neuen bislang unbekanntem UE im Zusammenhang mit der Verabreichung von Atezolizumab aufgetreten. Insgesamt entspricht das Verträglichkeitsprofil von Atezolizumab in dieser Studie dem bekannten Verträglichkeitsprofil des Wirkstoffs.

4.3.2.3.3.5.2 Historische Vergleiche mit der zVT Carbo/Gem

Eine detaillierte Auflistung darüber, welche Sicherheitsendpunkte in den einzelnen Studien erhoben wurden, findet sich in Referenz [80].

Wie in 4.2.5.2 dargestellt und begründet, ist Roche der Auffassung, dass die Gesamtpopulation der Studie IMvigor210 die adäquate Grundlage des historischen Vergleichs ist. Für den nicht-adjustierten Vergleich der Verträglichkeit wurden die Inzidenzen aller UE-Kategorien und Einzel-UE mit Grad 3-4 herangezogen (für Alopezie wurde nur Grad 1-2 berücksichtigt, da bei Alopezie Grad 3-4 nicht definiert sind). Die Auswertung des historischen Vergleichs basiert auf relativen Risiken, die sich aus den Inzidenzraten der UE in den einzelnen Studienarmen ableiten. Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis lagen für die Vergleichsstudien nicht vor.

Aus Studie IMvigor210 wurden für Atezolizumab die entsprechenden Ergebnisse der für die zVT berichteten UE-Kategorien und die Einzel-UE auf PT/LLT-Ebene aus dem CSR (aktuellster Datenschnitt vom 12.07.2017) extrahiert [17, 18]. Die mittlere Behandlungsdauer in IMvigor210 ist deutlich länger als in den historischen Vergleichsstudien. In den publizierten historischen Vergleichsstudien wurden UE (bzw. Gesamtraten der UE) im Unterschied zu IMvigor210 nicht vollständig berichtet. Neben der längeren Beobachtungsdauer ist dies ein weiterer Aspekt, der die Ergebnisse zuungunsten von Atezolizumab beeinflusst. Beide angesprochenen Aspekte führen also dazu, dass Ergebnisse zugunsten von Atezolizumab sehr sicher auch als solche gewertet werden können. Weiterführende Analysen für Kombinationen von Einzel-UE konnten nicht durchgeführt werden.

Inzidenzraten für die folgenden Ereigniskategorien und Einzel-UE konnten aus den historischen Vergleichsstudien mit der zVT extrahiert werden:

- Behandlungsabbruch wegen UE
- Tod wegen UE
- Alopezie, Grad 1-2
- Einzel-UE (PT/LLT) bzw. Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) vom Grad 3-4:
 - o Alaninaminotransferase erhöht
 - o Anämie
 - o Asthenie
 - o Diarrhoe
 - o Erbrechen
 - o Fatigue (Ermüdung)
 - o Febrile Neutropenie

- Fieber
- Granulozytopenie
- Hämaturie
- Hypertonus
- Infektionen (SOC)
- Kreatinin erhöht
- Lebertoxizität
- Lethargie
- Leukopenie
- Neurotoxizität
- Neutropenie
- Neutropenische Sepsis
- Nierenversagen
- Obstipation
- Ödeme
- Periphere Neuropathie
- Mukositis/Schleimhautentzündung
- Schmerzen
- Thrombozytopenie
- Übelkeit (Nausea)
- Überempfindlichkeit

Sonderfall für nicht-hämatologische UE

Unter den Studien zur zVT im historischen Vergleich wurde nur in Bellmunt 2001 explizit berichtet, dass bei 16 Patienten keine nicht-hämatologischen UE vom Grad ≥ 3 beobachtet wurden [6]. Daher wurde in allen Fällen, bei denen in mindestens einer anderen Studie ein nicht-hämatologisches UE vom Grad 3-4 berichtet wurde, die Bellmunt-Studie im historischen Vergleich mit 0 UE einbezogen. Für alle anderen nur in IMvigor210 berichteten nicht-hämatologischen UE wurde auf die Darstellung verzichtet: Für diese nicht-hämatologischen UE müsste IMvigor210 allein gegen Bellmunt 2001 verglichen werden. Jedoch wurden für keines der ausschließlich in IMvigor210 berichteten nicht-hämatologischen UE vom Grad ≥ 3 mehr als vier Ereignisse beobachtet. Die so entstehenden Vergleiche von maximal vier Ereignissen für IMvigor210 (119 Patienten) mit 0 Ereignissen in der Studie Bellmunt 2001 (16 Patienten) würden jeweils zu nicht-signifikanten Ergebnissen mit den in Tabelle 4-69 beschriebenen relativen Risiken (und 95%-Konfidenzintervallen)

führen. Dabei wurden die Nullzellen für die Inzidenzraten aus der Bellmunt Studie mit dem Wert 0,5 besetzt.

Tabelle 4-69: Theoretische Inzidenzen aus IMvigor210, die im Vergleich mit Ergebnissen aus Bellmunt 2001 zu nicht signifikanten Unterschieden führen

Atezolizumab IMvigor210 Ereignisse (N)	Carbo/Gem Bellmunt 2001 Ereignisse (N)	Relatives Risiko [95% KI]
0 (119)	0 (16)	0,14 [0,00; 6,91]
1 (119)	0 (16)	0,43 [0,02; 10,02]
2 (119)	0 (16)	0,71 [0,04; 14,14]
3 (119)	0 (16)	0,99 [0,05; 18,37]
4 (119)	0 (16)	1,28 [0,07; 22,65]

Die kontraintuitiven relativen Risiken zugunsten von Atezolizumab entstehen dabei durch die Korrektur von 0,5 bei Häufigkeiten von Null. So wird jeweils $n/120$ verglichen mit $0,5/17=0,029$. Erst bei $n=4$ ist Atezolizumab dabei mit $4,5/120=0,0375$ numerisch ‚unterlegen‘, nicht aber statistisch signifikant.

Fazit: Sämtliche möglichen nicht-hämatologischen UE vom Grad 3-4, welche in keiner der Studien genannt wurden, werden nicht direkt geprüft. Es lässt sich jedoch feststellen, dass sich bei keinem dieser UE ein signifikantes Ergebnis zuungunsten von Atezolizumab ergeben hätte.

Die Darstellung der nicht-adjustierten Vergleiche für den Endpunkt Verträglichkeit basiert auf der folgenden Vorgehensweise: Wie in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 erläutert, wurden in den historischen Vergleich fünf Studien eingeschlossen. Es wurden nur diejenigen Studien berücksichtigt, in welchen relevante Daten zu den entsprechenden Endpunkten berichtet wurden.

Zur Methodik der Analyse von UE im historischen Vergleich s.a. Abschnitt 4.2.5.6.

Patienten mit Behandlungsabbrüchen wegen eines unerwünschten Ereignisses

Für Behandlungsabbrüche wegen UE zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Vorteil für Atezolizumab gegenüber der zVT (Abbildung 10).

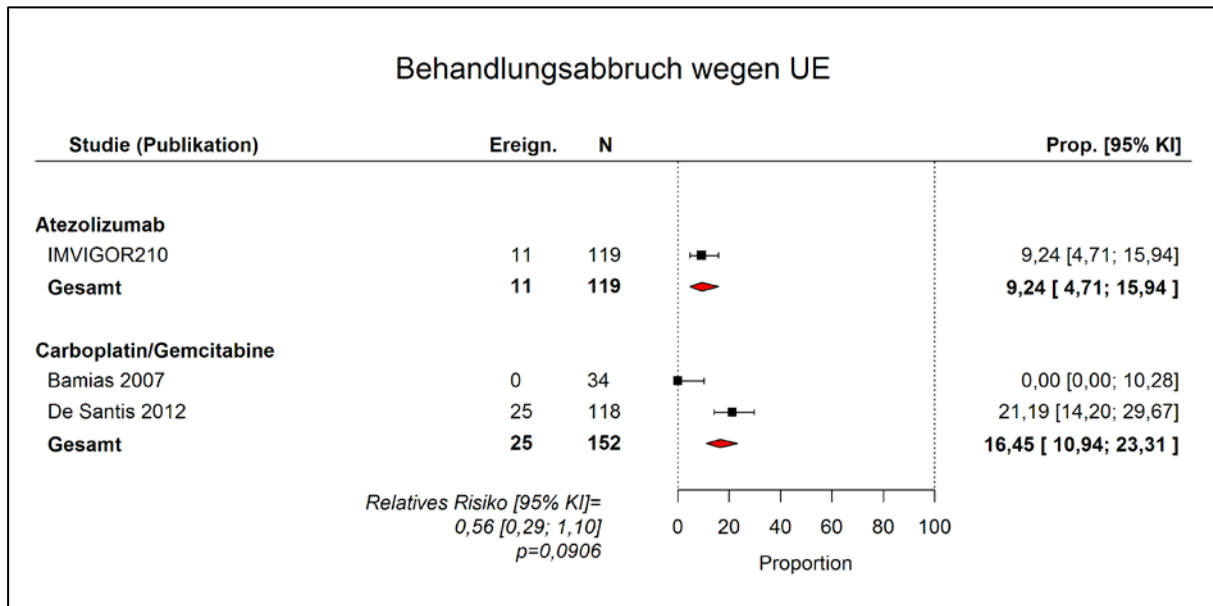


Abbildung 10: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Behandlungsabbruch wegen UE“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Patienten mit UE Grad 5

Für die Inzidenzen der Grad 5 UE zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 11).

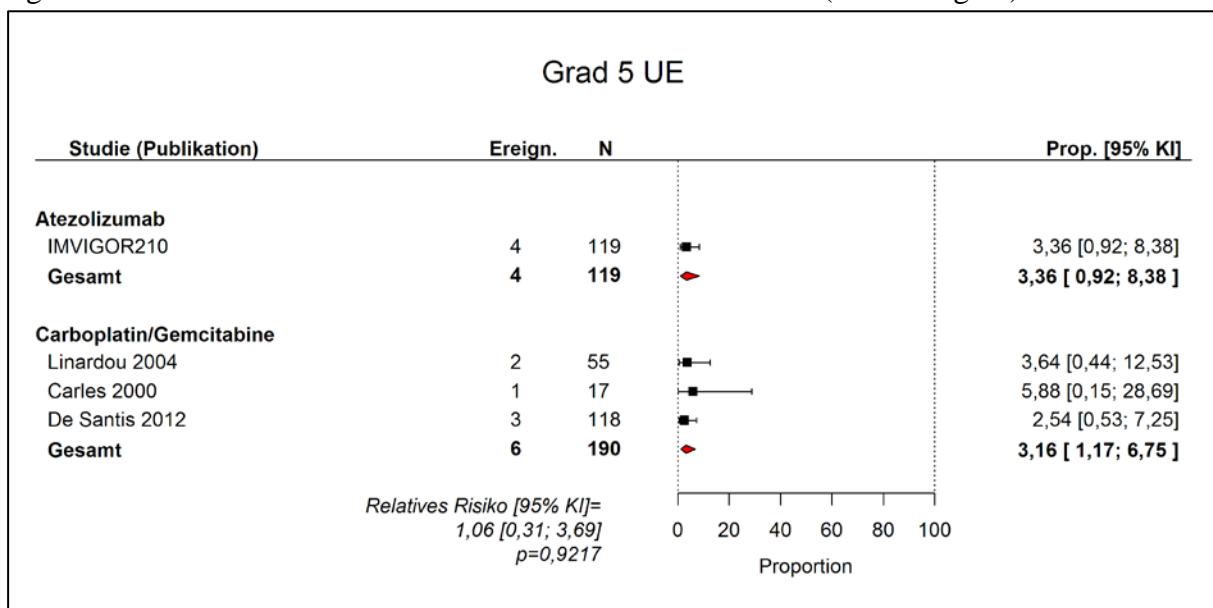


Abbildung 11: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Grad 5 UE“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Historischer Vergleich für Alopezie (Grad 1-2) auf PT-Ebene*Alopezie, Grad 1-2*

Für das UE Alopezie sieht die CTCAE-Graduierung nur die Grade 1 und 2 vor. Die Carbo/Gem-Ereignisraten waren in allen Einzelstudien größer als die Ereignisraten von Atezolizumab in IMvigor210. In der zusammenfassenden Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (RR 0,07; 95%-KI: [0,01; 0,56]) (Abbildung 12). Der Effekt ist so groß, dass er als dramatischer Effekt zugunsten von Atezolizumab einzustufen ist.

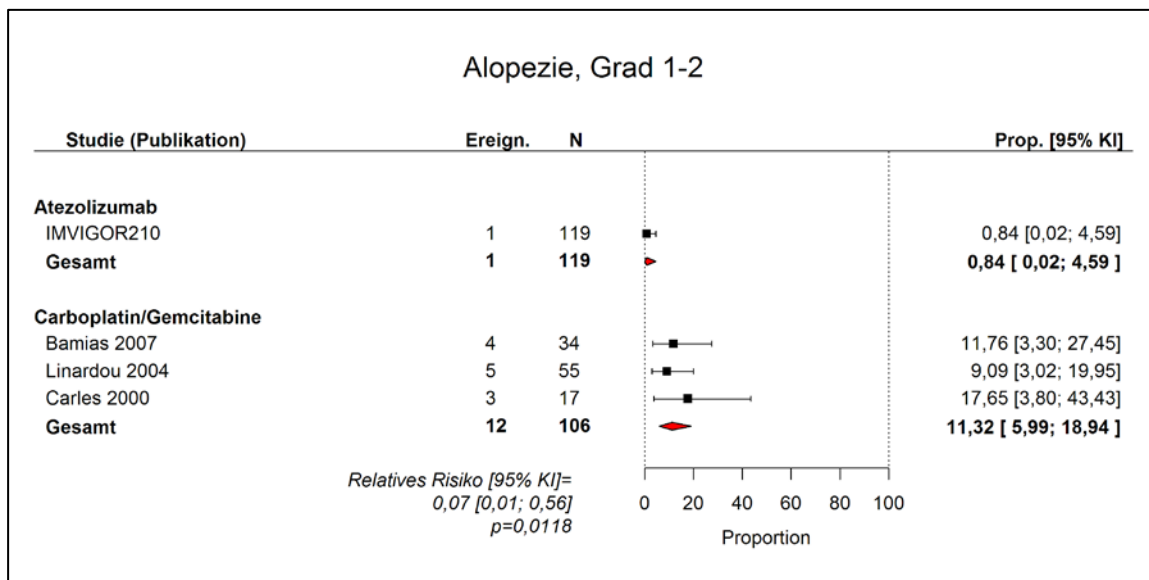


Abbildung 12: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Alopezie, Grad 1-2“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Nicht-adjustierte historische Vergleiche für UE vom Grad 3-4 auf PT/LLT-Ebene**ALT erhöht, Grad 3-4**

Für das UE „ALT erhöht“ (LLT) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 13).

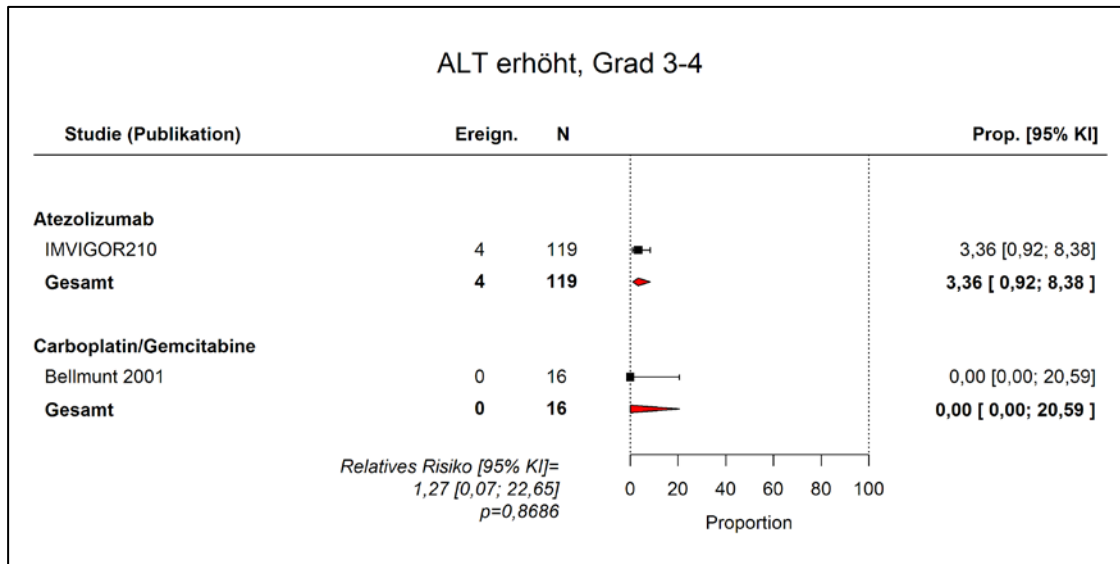


Abbildung 13: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „ALT erhöht, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Anämie, Grad 3-4

Für das UE Anämie zeigte sich im historischen Vergleich ein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (RR 0,33; 95%-KI: [0,14; 0,73]) (Abbildung 14). Die Effekte waren in den historischen Vergleichsstudien deutlich gleichgerichtet [25]

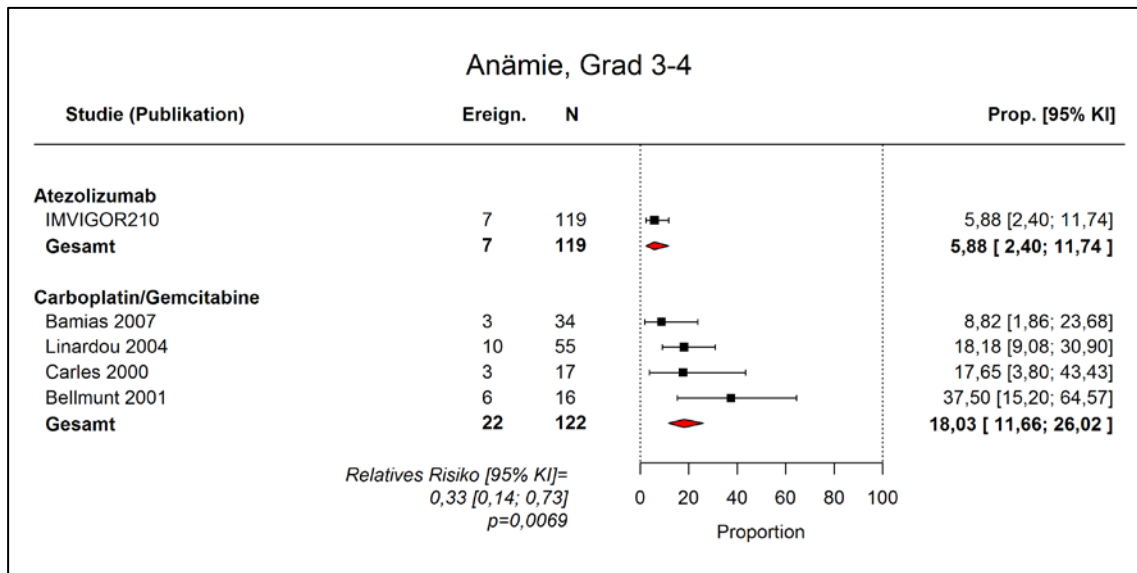


Abbildung 14: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Anämie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Asthenie, Grad 3-4

Für das UE Asthenie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 15).

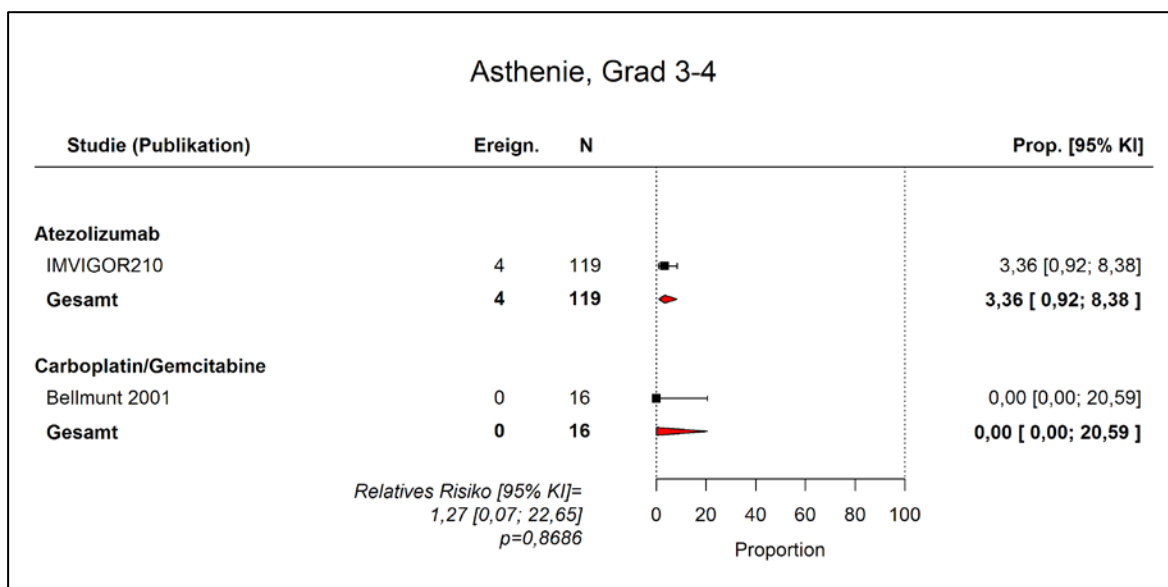


Abbildung 15: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Asthenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Diarrhoe, Grad 3-4

Für das UE Diarrhoe zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 16)

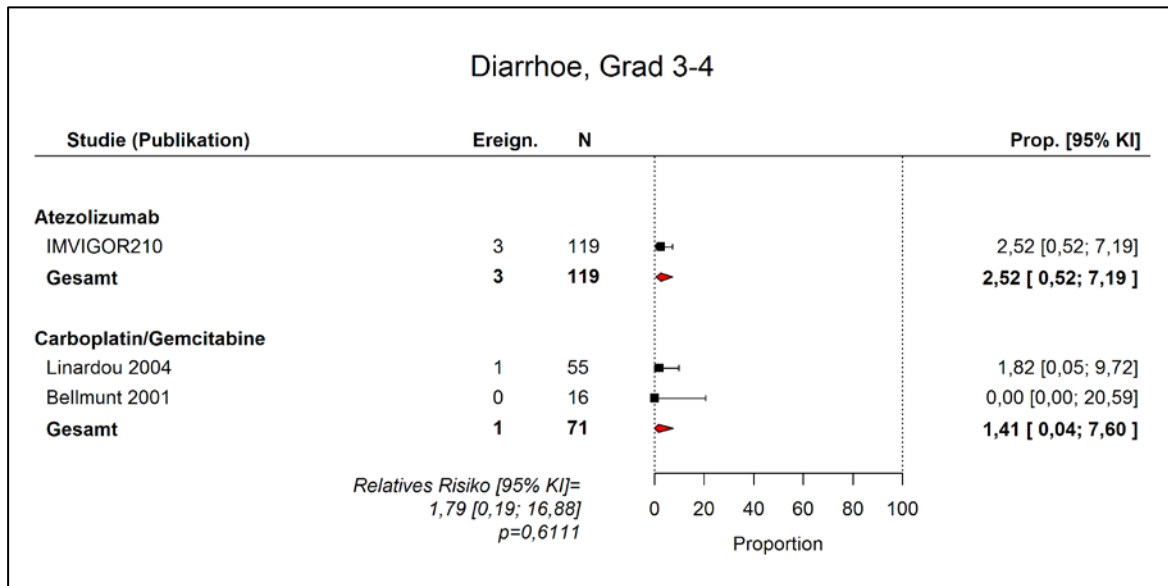


Abbildung 16: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Diarrhoe, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Erbrechen, Grad 3-4

Für das UE Erbrechen zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 17).

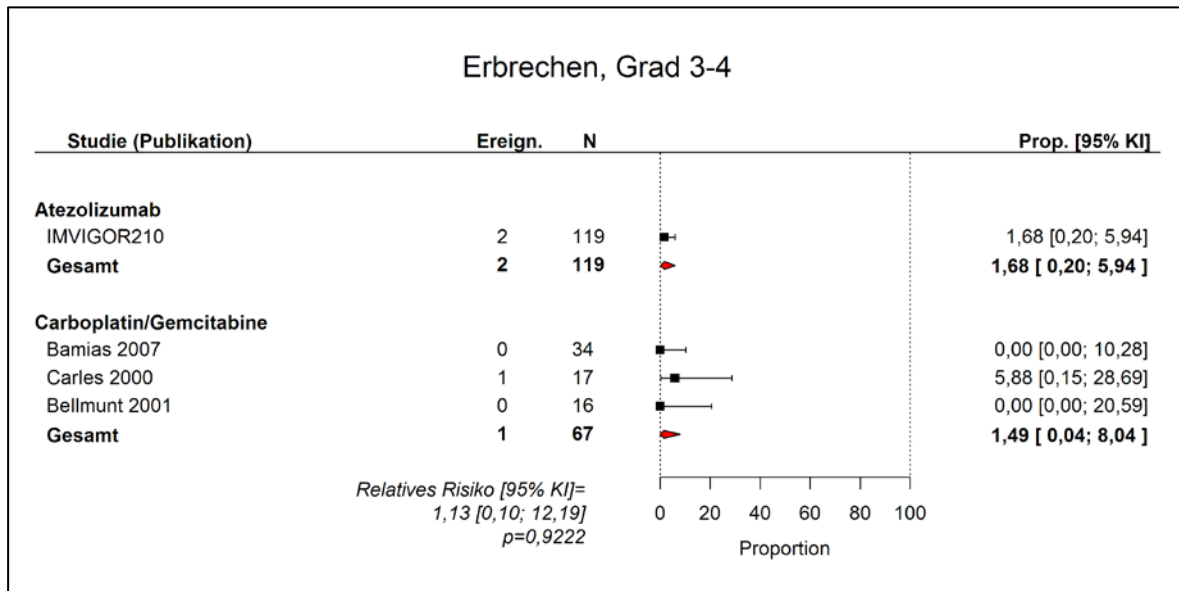


Abbildung 17: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Erbrechen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Fatigue (Ermüdung), Grad 3-4

Für das UE Ermüdung zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 18).

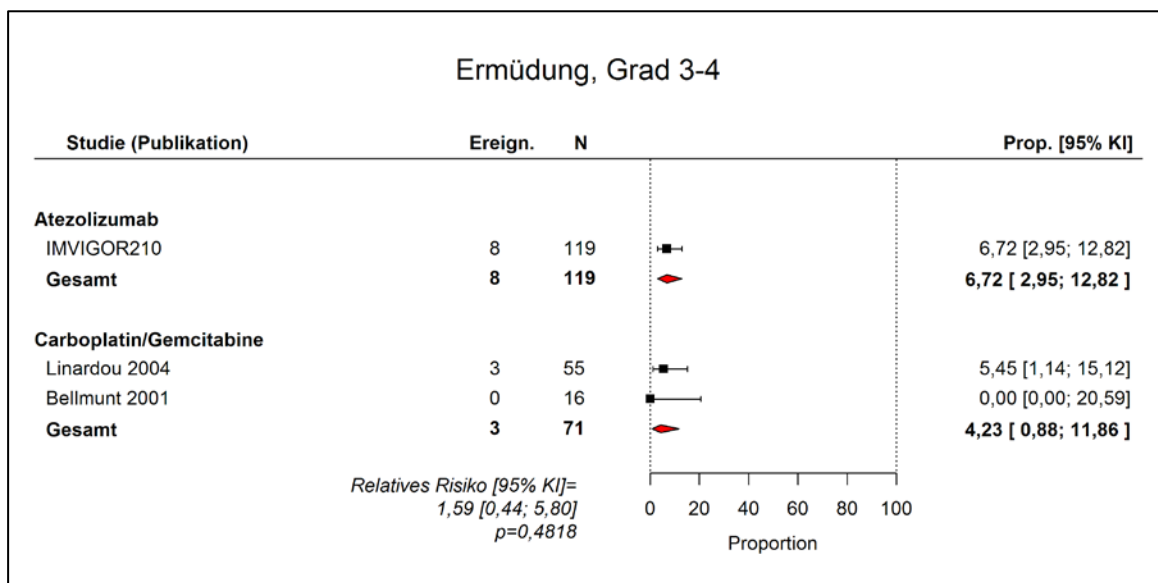


Abbildung 18: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Ermüdung, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Febrile Neutropenie, Grad 3-4

Für das UE febrile Neutropenie zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 19).

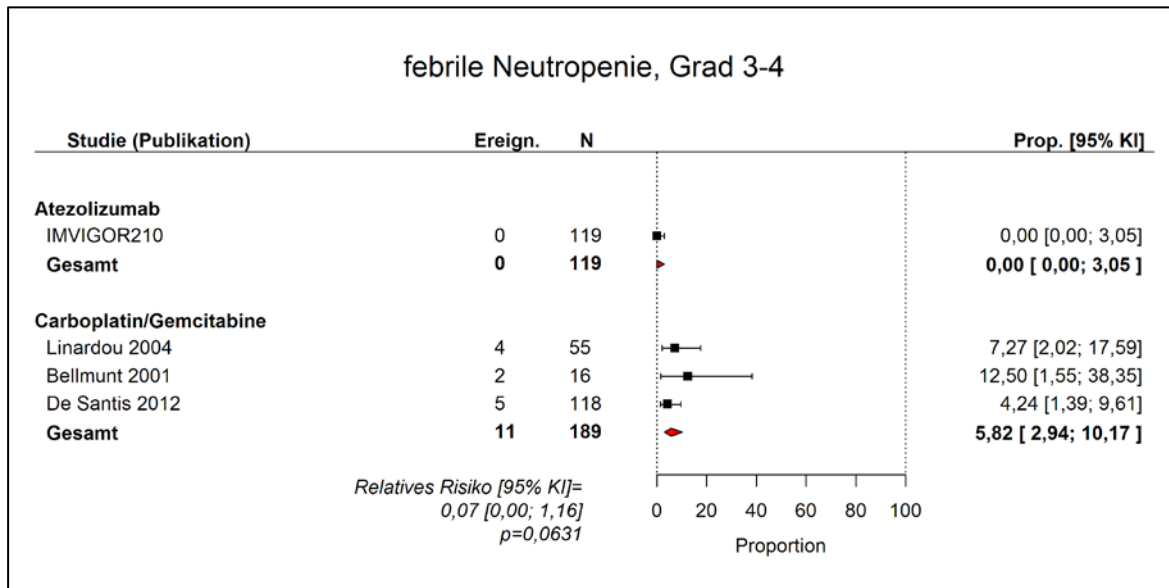


Abbildung 19: Analyse für den Endpunkt Verträglichkeit: „Febrile Neutropenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Fieber, Grad 3-4

Für das UE Fieber zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 20).

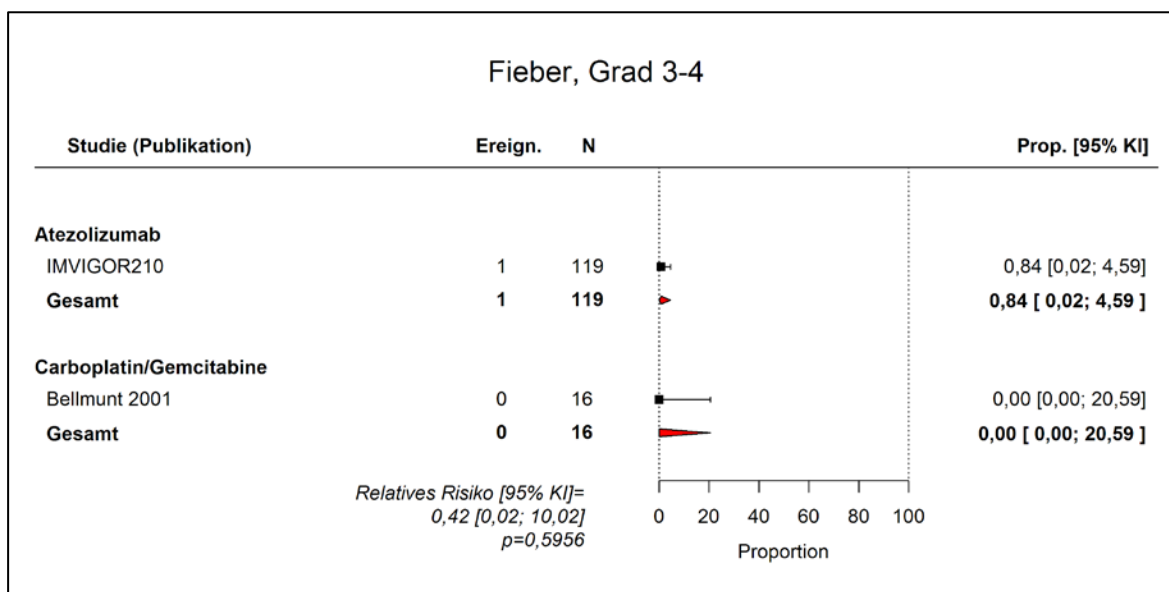


Abbildung 20: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Fieber, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Granulozytopenie, Grad 3-4

Für das UE Granulozytopenie zeigte sich im historischen Vergleich ein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (RR=0,02; 95% KI: [0,00; 0,30]; p=0,0053) (Abbildung 21). Der Effektschätzer für den Therapieunterschied nimmt das Ausmaß eines dramatischen Effekts an und ist daher nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar.

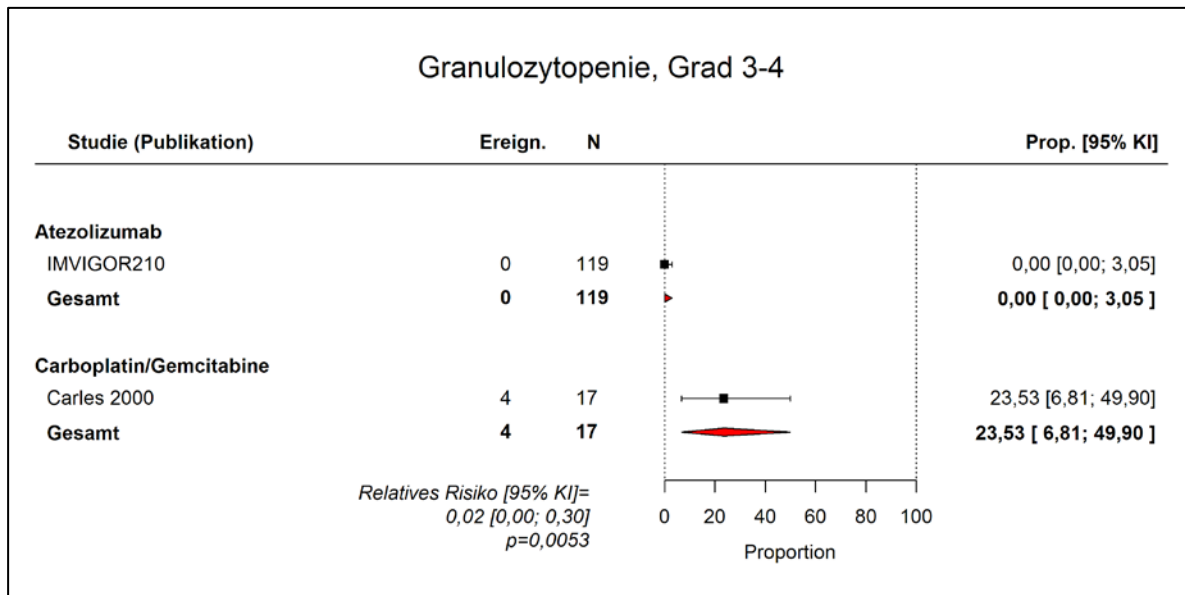


Abbildung 21: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Granulozytopenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Hämaturie, Grad 3-4

Für das UE Hämaturie zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 22).

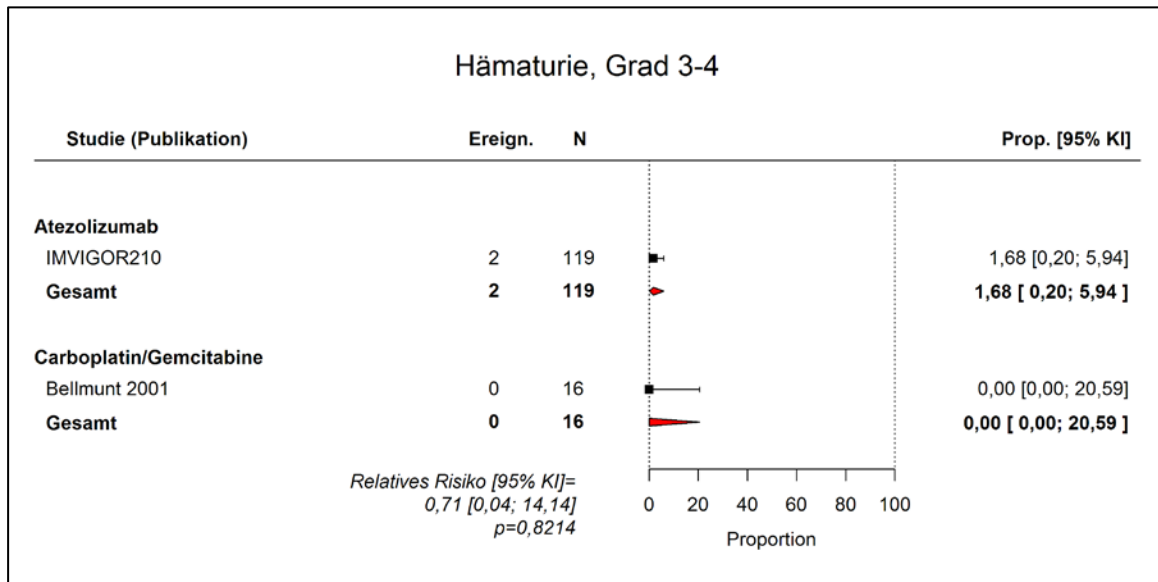


Abbildung 22: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Hämaturie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Hypertonus, Grad 3-4

Für das UE Hypertonus zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 23).

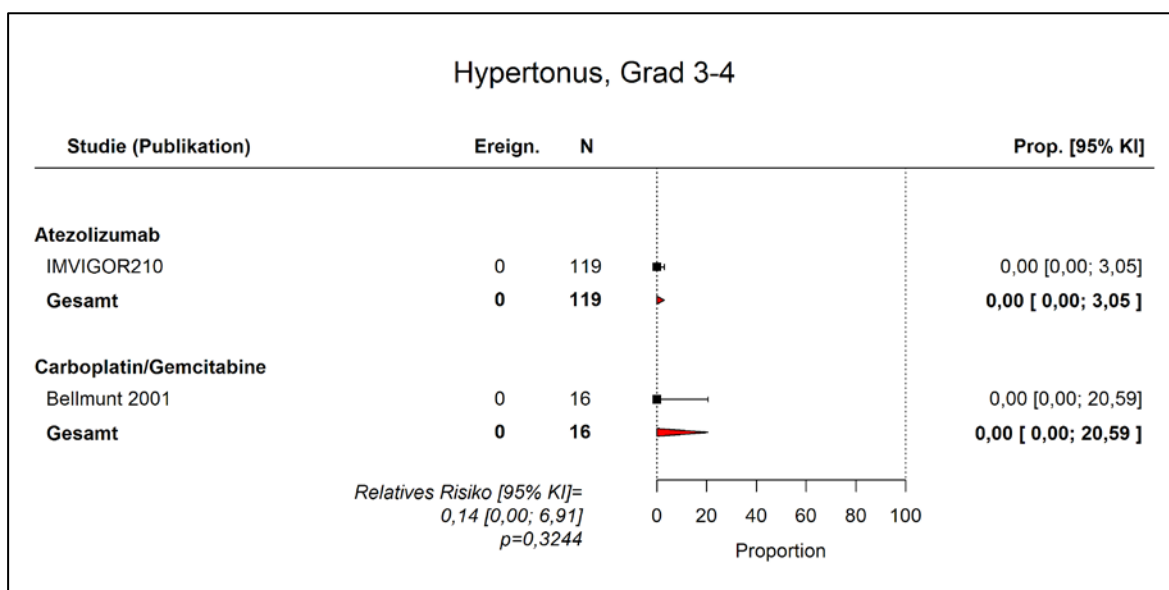


Abbildung 23: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Hypertonus, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Infektionen, Grad 3-4

Für die SOC Infektionen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 24).

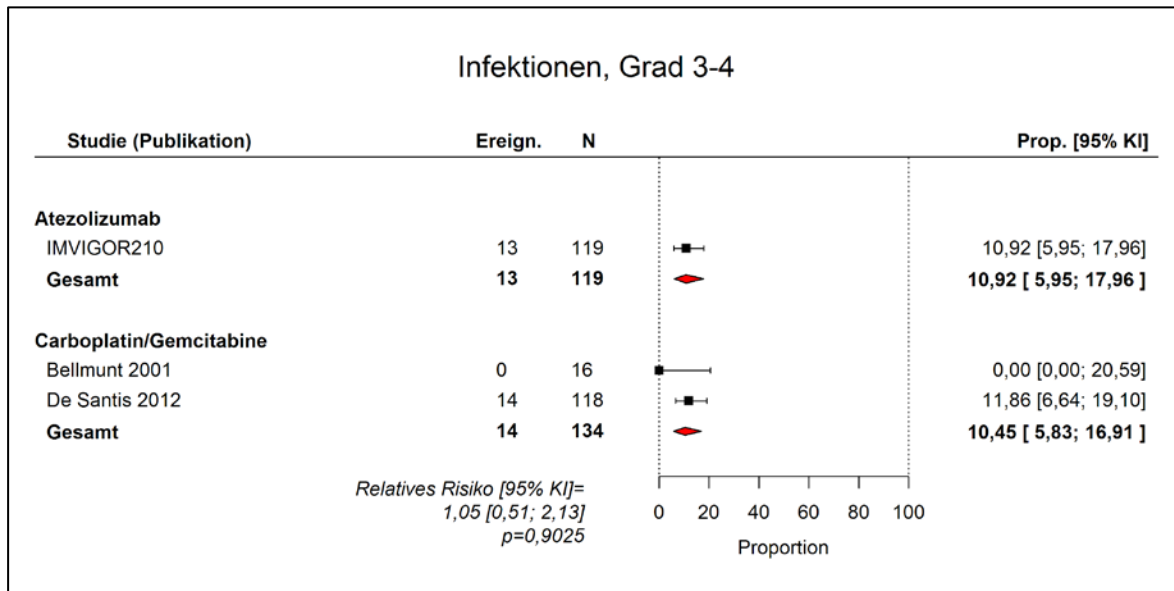


Abbildung 24: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Infektionen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Kreatinin erhöht, Grad 3-4

Für das UE Kreatinin erhöht zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 25).

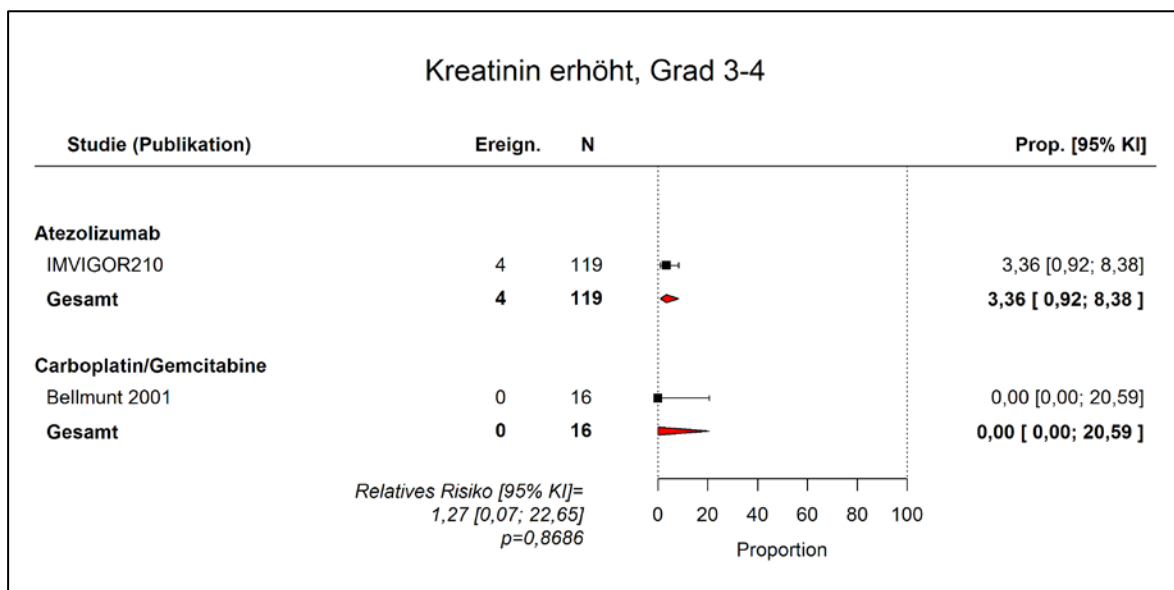


Abbildung 25: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Kreatinin erhöht, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Lebertoxizität, Grad 3-4

Für das UE Lebertoxizität zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 26)

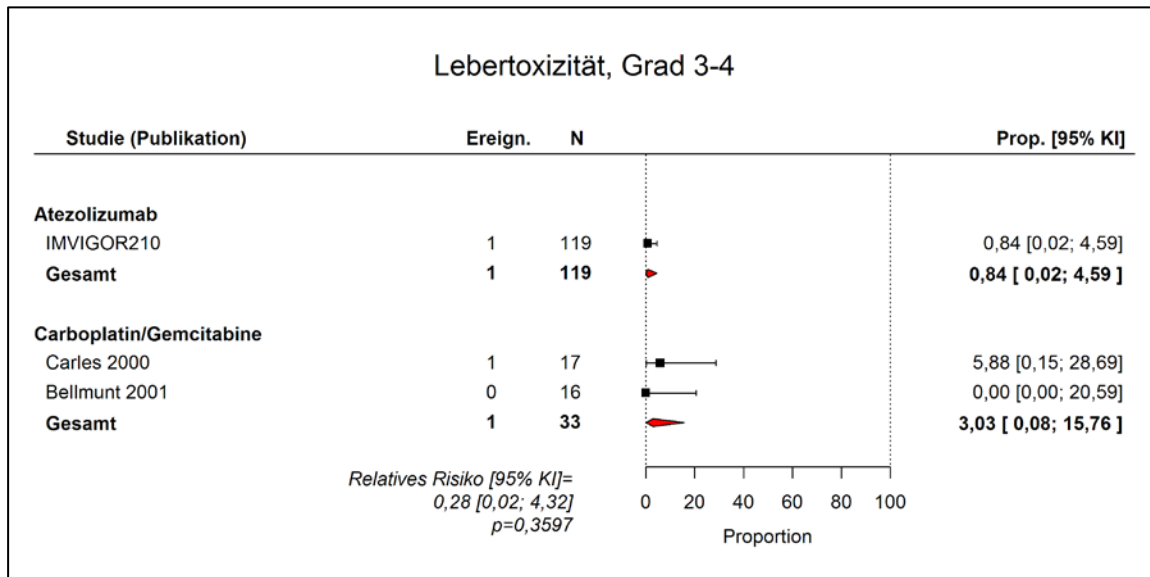


Abbildung 26: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Lebertoxizität, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Lethargie, Grad 3-4

Für das UE Lethargie zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 27).

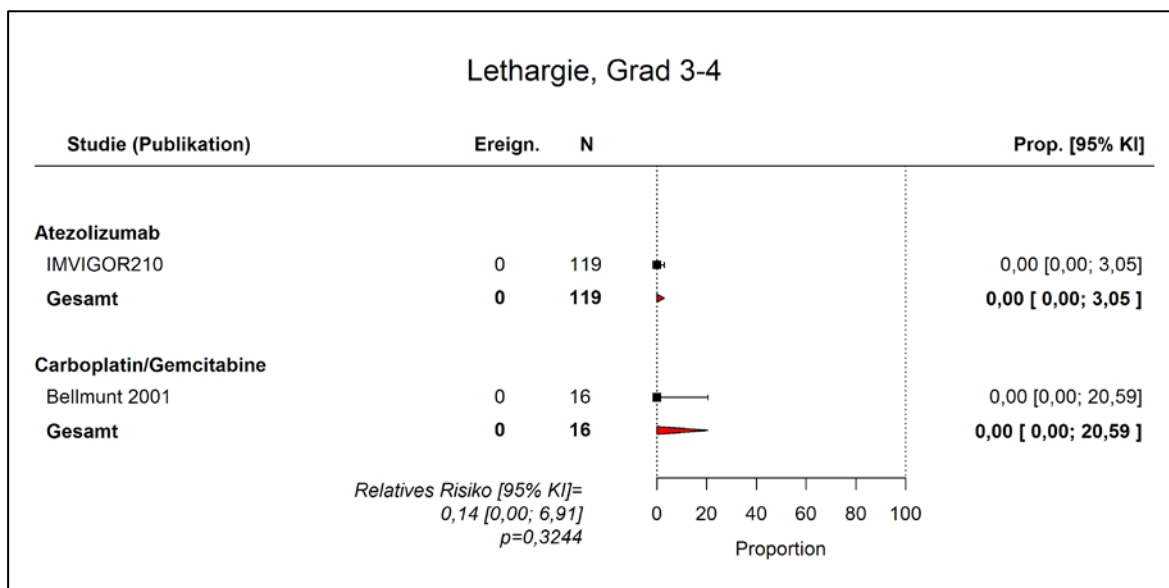


Abbildung 27: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Lethargie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Leukopenie, Grad 3-4

Für das UE Leukopenie zeigte sich im historischen Vergleich eine signifikante Überlegenheit für Atezolizumab gegenüber der zVT (RR 0,01; 95%-KI: [0,00; 0,15]; $p=0.0009$) (Abbildung 28). Der Effektschätzer für den Therapieunterschied nimmt das Ausmaß eines dramatischen Effekts an und ist daher nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar.

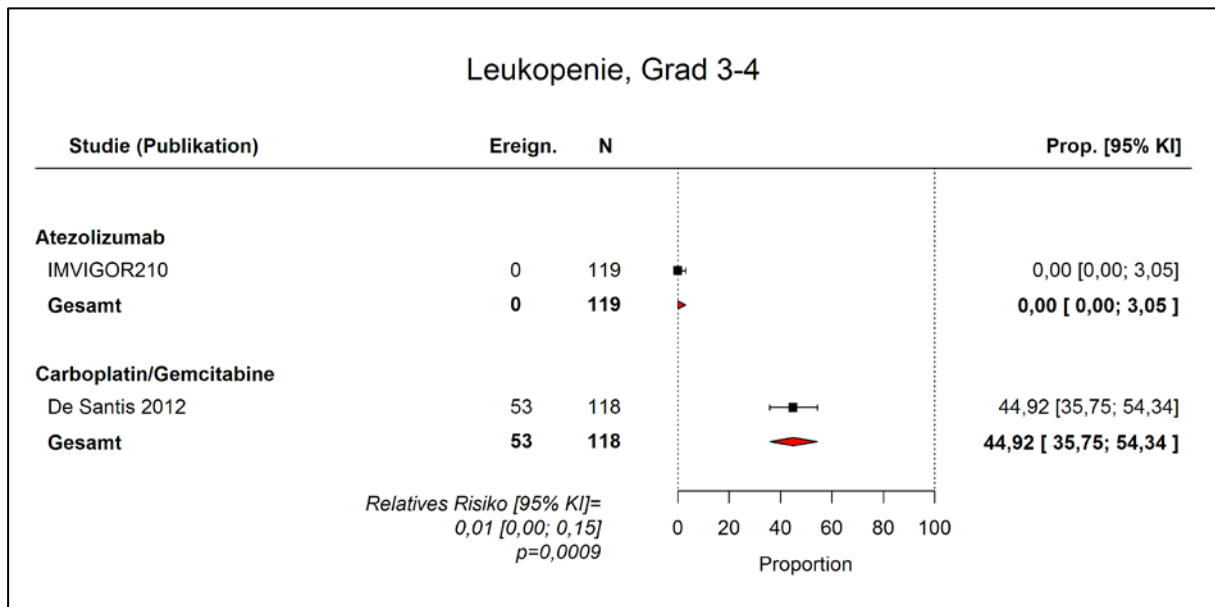


Abbildung 28: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Leukopenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Neurotoxizität, Grad 3-4

Für das UE Neurotoxizität zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 29).

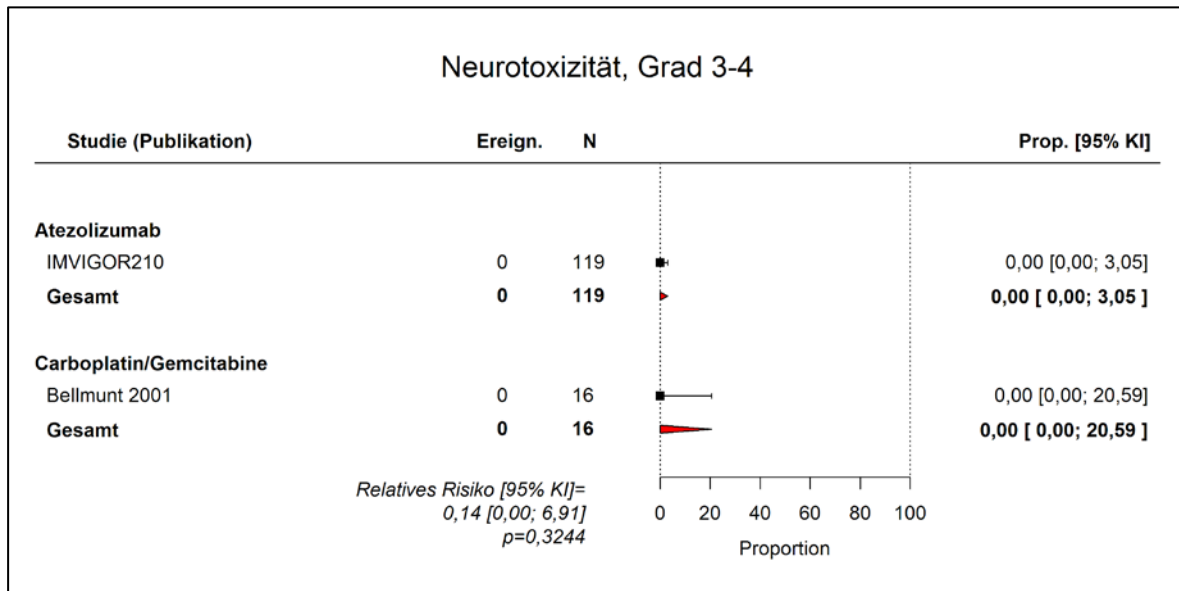


Abbildung 29: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Neurotoxizität, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Neutropenie, Grad 3-4

Für das UE Neutropenie zeigte sich im historischen Vergleich eine signifikante Überlegenheit von Atezolizumab gegenüber der zVT (RR 0,01; 95%-KI: [0,00; 0,17]; $p=0,0014$) (Abbildung 30). Die Effekte aus den historischen Vergleichsstudien waren gleichgerichtet. Der Effekt für den Therapieunterschied nimmt das Ausmaß eines dramatischen Effekts an und ist daher nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar.

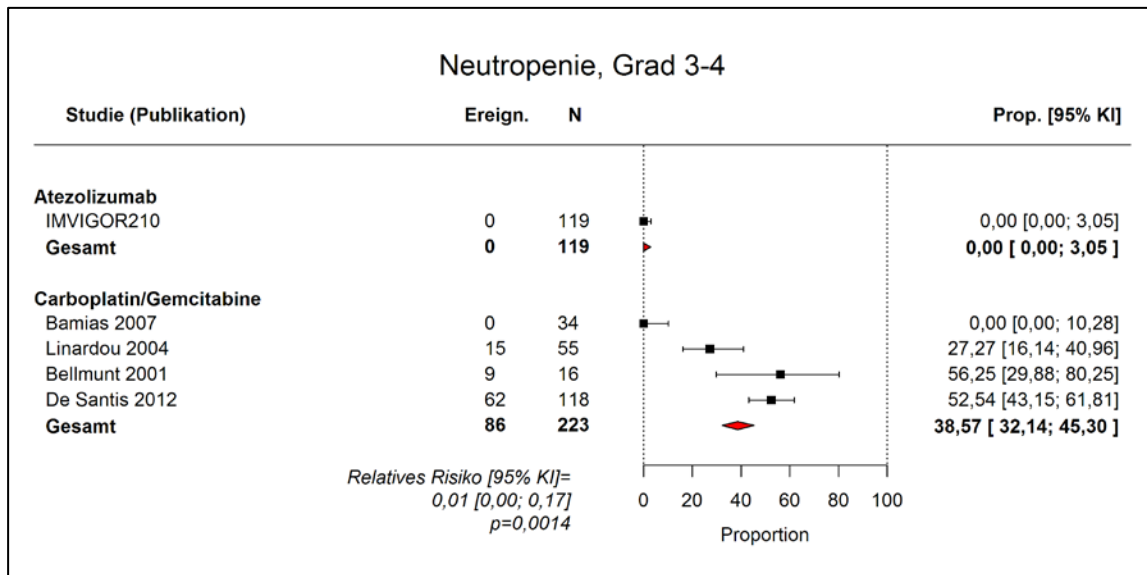


Abbildung 30: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Neutropenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Neutropenische Sepsis, Grad 3-4

Für das UE neutropenische Sepsis zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT Carbo/Gem (Abbildung 31).

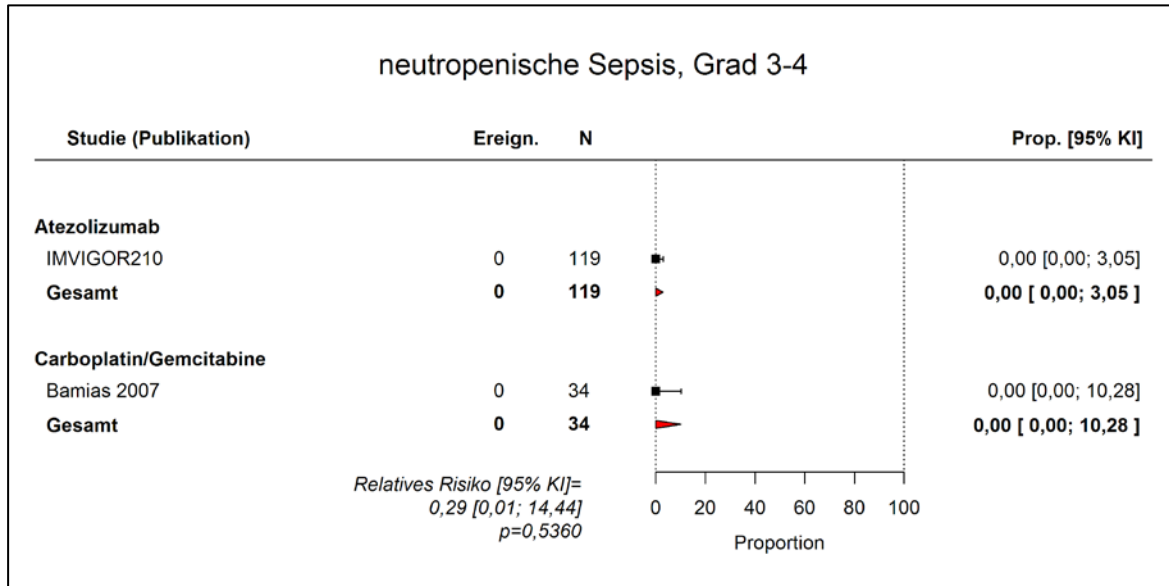


Abbildung 31: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „neutropenische Sepsis, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Nierenversagen, Grad 3-4

Für das UE Nierenversagen zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 32).

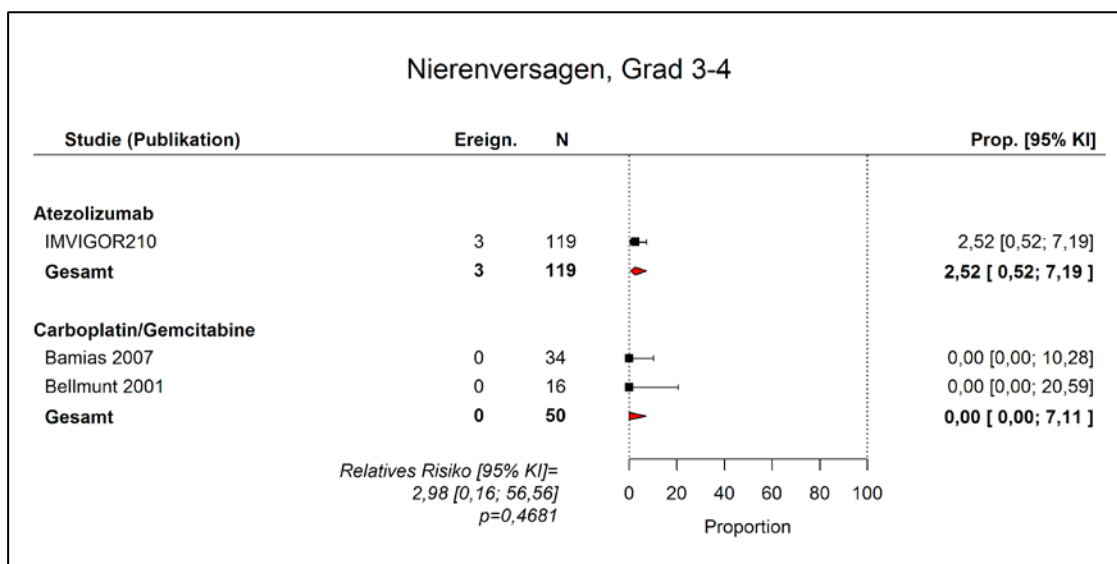


Abbildung 32: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Nierenversagen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Obstipation, Grad 3-4

Für das UE Obstipation zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 33).

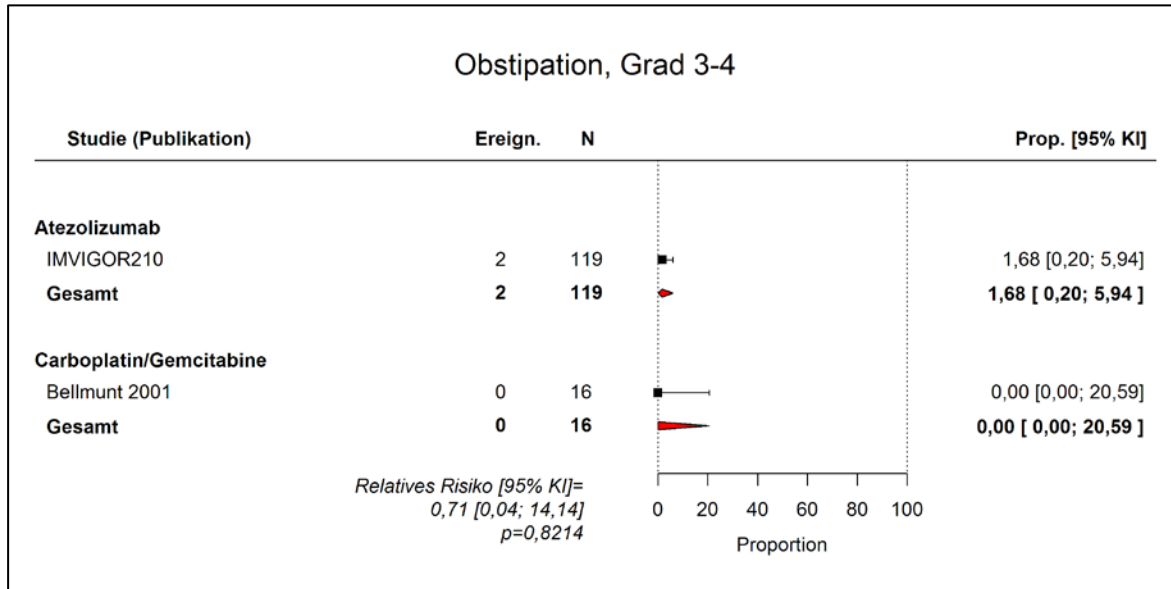


Abbildung 33: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Obstipation, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Ödeme, Grad 3-4

Für das UE Ödeme zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 34).

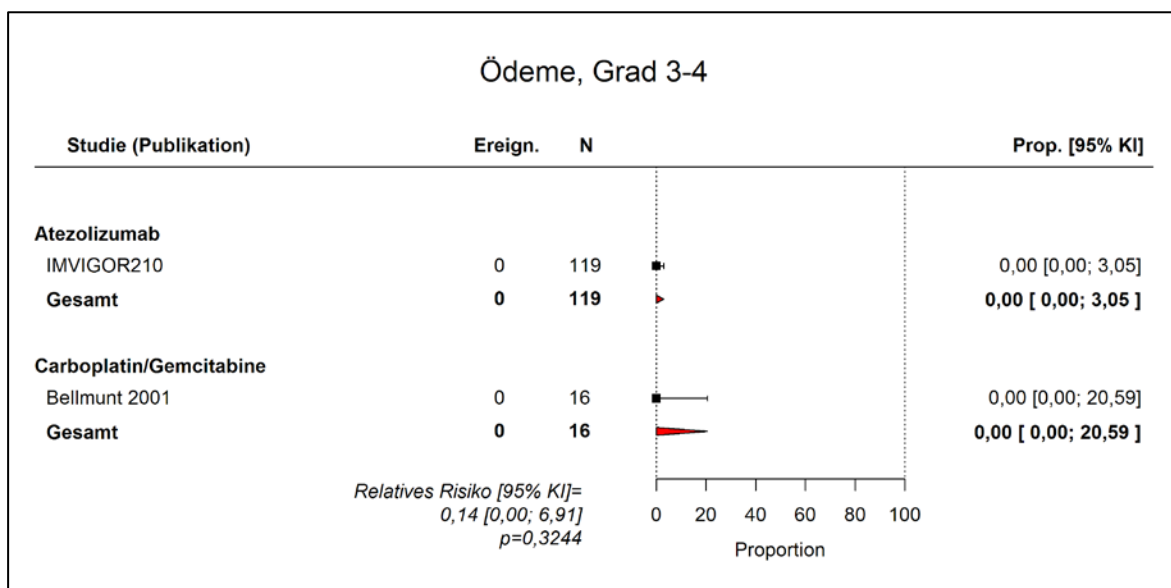


Abbildung 34: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Ödeme, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Periphere Neuropathie, Grad 3-4

Für das UE periphere Neuropathie zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 35).

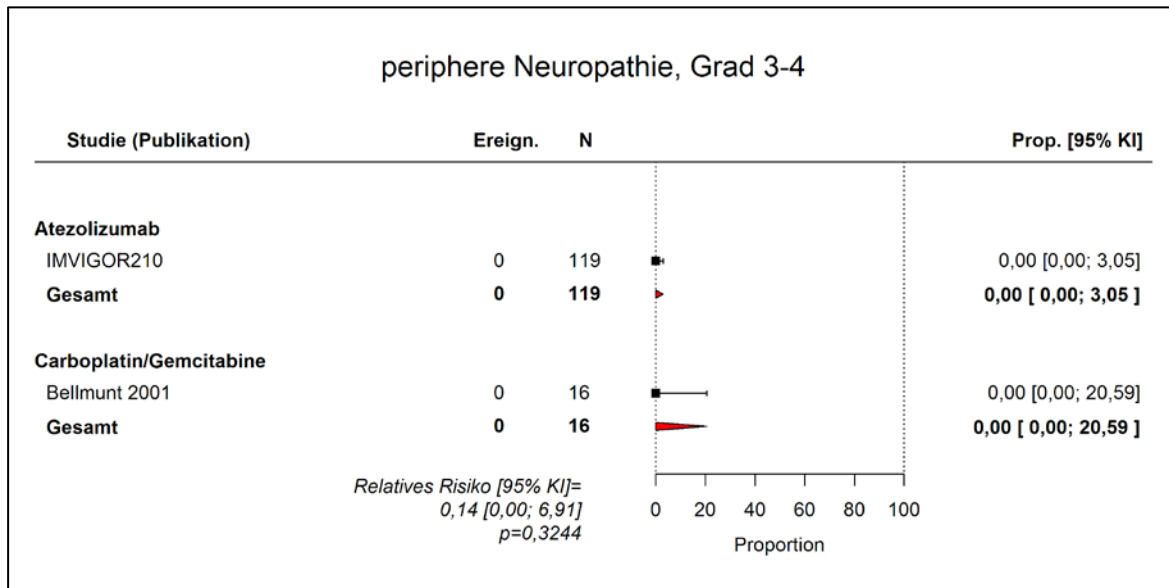


Abbildung 35: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Periphere Neuropathie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Mukositis/Schleimhautentzündung, Grad 3-4

Für das UE periphere Schleimhautentzündung zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 36).

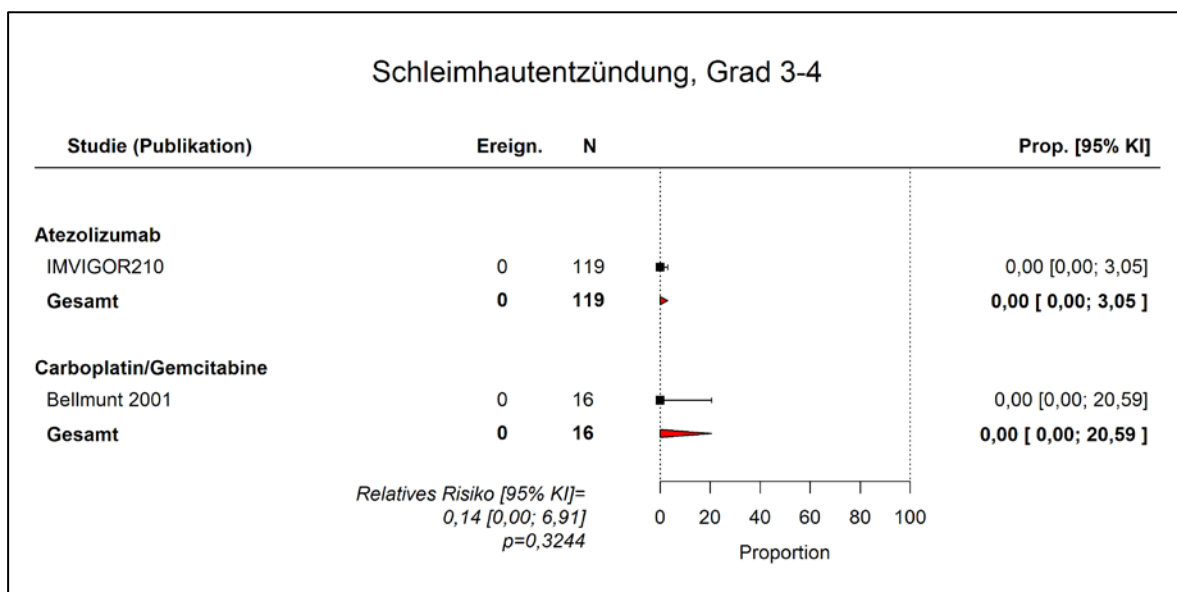


Abbildung 36: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Schleimhautentzündung, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Schmerzen, Grad 3-4

Für das UE Schmerzen zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 37).

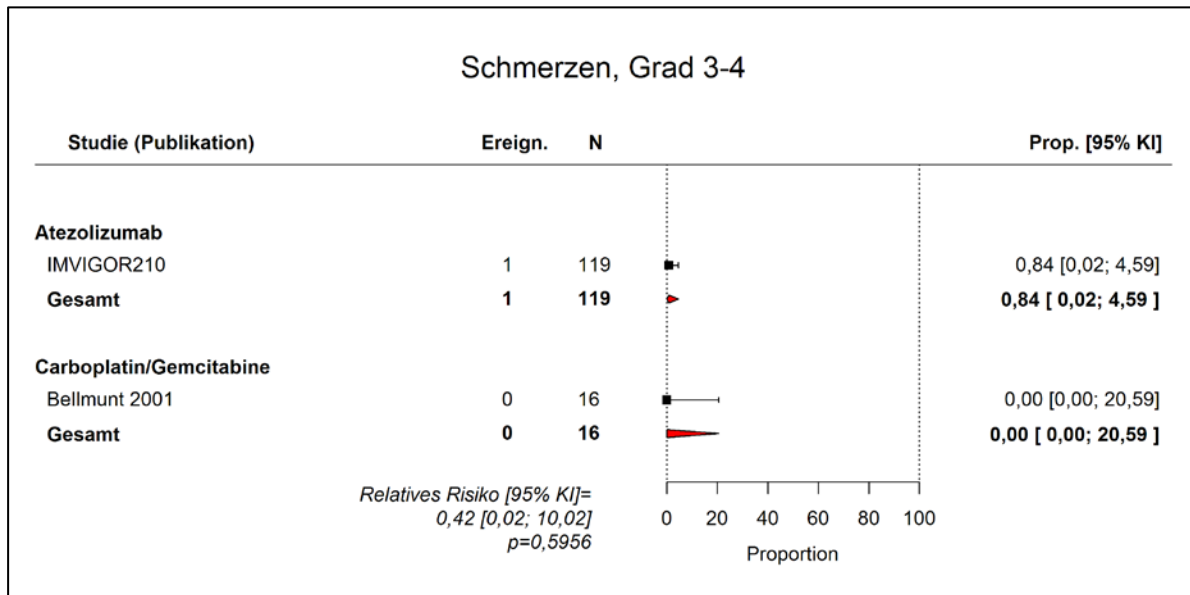


Abbildung 37: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Schmerzen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Thrombozytopenie, Grad 3-4

Für das UE Thrombozytopenie zeigte sich im historischen Vergleich eine signifikante Überlegenheit für Atezolizumab gegenüber der zVT (RR 0,01; 95%-KI: [0,00; 0,20], $p=0,0020$) (Abbildung 38). Die Effektschätzer der historischen Vergleichsstudien waren gleichgerichtet, und der Therapieunterschied nimmt das Ausmaß eines dramatischen Effekts an, der nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar ist.

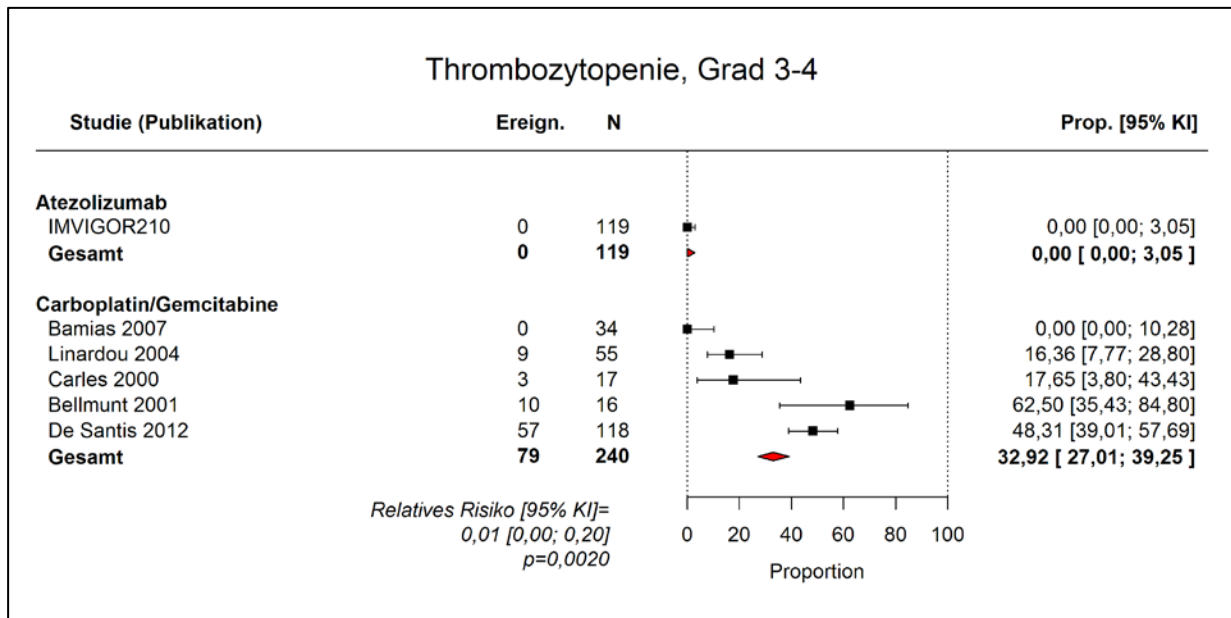


Abbildung 38: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Thrombozytopenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Übelkeit, Grad 3-4

Für das UE Übelkeit zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 39).

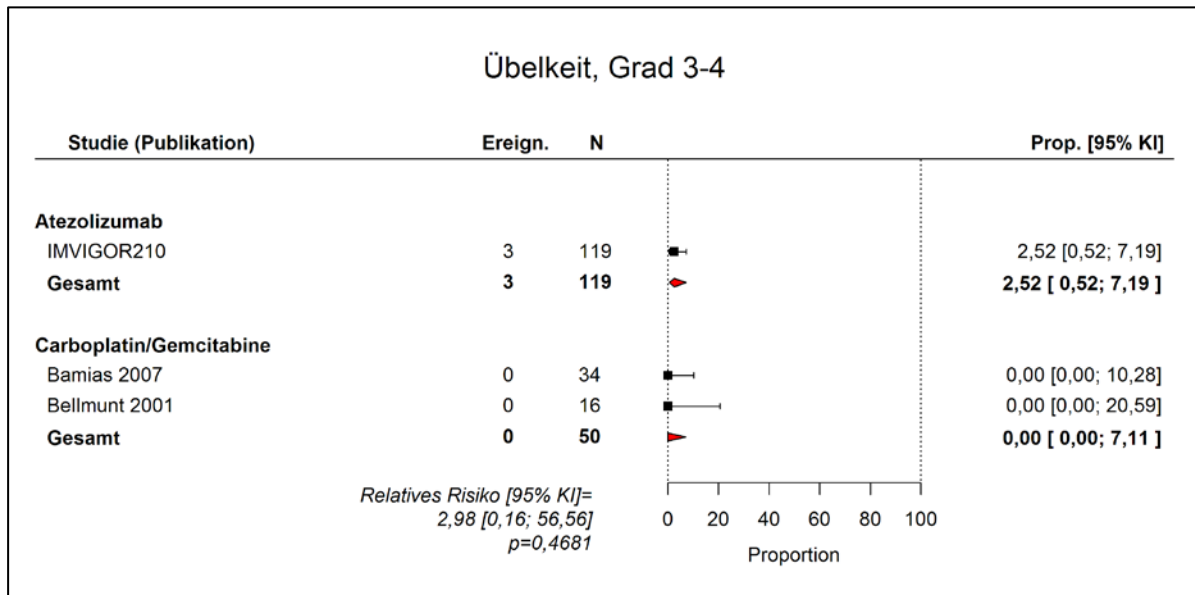


Abbildung 39: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Übelkeit, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

Überempfindlichkeit, Grad 3-4

Für das UE Überempfindlichkeit zeigte sich im historischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 40).

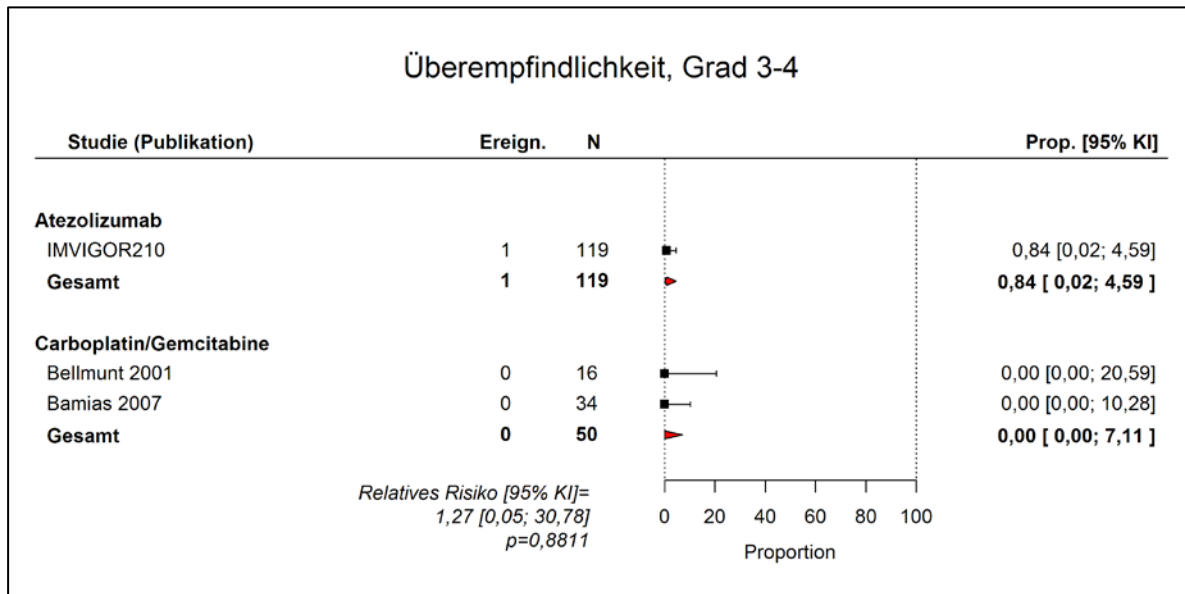


Abbildung 40: Analyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Überempfindlichkeit, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 12. Juli 2017)

In der Gesamtschau beschreibt das Verträglichkeitsprofil des historischen Vergleichs die aus dem klinischen Alltag bekannten typischen Nebenwirkungen der Kombinationstherapie mit Carbo/Gem. Das Nebenwirkungsprofil der Chemotherapie leitet sich vor allem aus der allgemeinen Hämotoxizität der Chemotherapeutika und der bekannten gastrointestinalen Toxizität ab. In den berichteten Verträglichkeitsendpunkten findet sich ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie mit Carbo/Gem. Die Behandlung wurde weniger häufig wegen eines UE abgebrochen. Ausnahmslos alle signifikanten Unterschiede in der Verträglichkeit fallen zugunsten der Atezolizumab-Therapie aus. Klasseneffekte der Chemotherapie auf Zellpopulationen mit hoher Teilungsrate (blutbildendes Knochenmark, Haarwurzeln) sind unter der Krebsimmuntherapie überhaupt nicht zu beobachten. Besonders stark ausgeprägt sind bei diesen Klasseneffekten die Unterschiede bezüglich der Zeichen von Hämatoxizität und zur Alopezie.

Übertragbarkeit der Ergebnisse des historischen Vergleichs zum Endpunkt Verträglichkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Das in die historischen Vergleiche eingeschlossene Patientenkollektiv ist hinsichtlich demografischer Faktoren, prognostischer Faktoren und der Anwendung der zVT in der gegenständlichen Indikation mit der Versorgungspraxis in Deutschland vergleichbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Die in den historischen Vergleich eingeschlossenen Patienten waren zum Großteil männlich (65-91%) und das mediane Alter lag zwischen 65 und 76 Jahren. In Deutschland liegt das mittlere Alter von Patienten mit Neuerkrankungen an einem Harnblasentumor bei 75 Jahren, die Erkrankungshäufigkeit ist bei Männern etwa dreimal so hoch wie bei Frauen [29, 72].

Die in allen eingeschlossenen Studien eingesetzte Kombinationstherapie mit Carboplatin plus Gemcitabin (Carbo/Gem) wird explizit in der nationalen S3 Leitlinie für Patienten empfohlen [29].

Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zur Verträglichkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gewährleistet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.6 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.

IMvigor210

Aufgrund des einarmigen Designs und der geringen Fallzahl wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, siehe auch Abschnitt 4.2.5.5.

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.

Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zVT beruht auf den Ergebnissen von nicht-adjustierten indirekten Vergleichen. Für diese Vergleiche werden nachfolgend die patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität und Verträglichkeit herangezogen. Die für die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche herangezogenen klinischen Studien schließen die IMvigor210-Studie und die Vergleichsstudien für die zVT Carbo/Gem ein (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1).

Wie unter 4.2.5.2 ausgeführt und begründet, sieht Roche weiterhin die Gesamtpopulation der Studie IMvigor210 als adäquate Basis des historischen Vergleichs an.

Da für die Carbo/Gem-Vergleichsstudien keine Ergebnisse zu Subgruppen vorliegen, werden in diesem Abschnitt keine Subgruppenanalysen präsentiert.

Endpunktkategorie Mortalität

Gesamtüberleben

Der nicht-adjustierte Vergleich umfasste vier Vergleichsstudien: Bamias et al. 2007 [5], Carles et al. 2000 [7], De Santis 2012 [8] und Linardou 2004 [9]. Der Einzelvergleich dieser Studien gegenüber Atezolizumab zeigte HR zwischen 0,44 (95%-KI: [0,30; 0,65]) und 0,62 ((95%-KI: [0,31; 1,23])). Dies weist darauf hin, dass das OS von Atezolizumab behandelten Patienten länger ist als bei Carbo/Gem behandelten Patienten. Auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse kann jedoch kein dramatischer Effekt im OS zugunsten von Atezolizumab abgeleitet werden. Für die Gesamtbewertung ist jedoch relevant, dass eine Unterlegenheit von Atezolizumab gegenüber der zVT aus den vorliegenden Ergebnissen mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann.

1-Jahres-Überleben

Als ergänzende Auswertung für den Endpunkt OS wurde für das 1-Jahres-Überleben eine gepoolte Analyse mit den folgenden Carbo/Gem-Vergleichsstudien durchgeführt: Bamias et al. 2007 [5], Carles et al. 2000 [7], De Santis et al. 2012 [8], und Linardou et al. 2004 [9].

Der Therapievergleich zeigte eine signifikante Überlegenheit von Atezolizumab gegenüber der zVT (iRR 0,57; 95%-KI: [0,45; 0,73], $p < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-70). Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen für den Endpunkt OS.

Tabelle 4-70: Zusammenfassung der Ergebnisse für Endpunkt 1-Jahres-Überleben aus nicht-adjustierten indirekten Vergleichen – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Analyse	Atezolizumab vs. Carbo/Gem Inverses RR [95%-KI]; p-Wert
1-Jahres-Überleben	Meta-Analyse	0,57 [0,45; 0,73]; p<0,0001

Endpunktkategorie Verträglichkeit

Auch für die Analysen des Endpunkts Verträglichkeit wurden die Therapieeffekte aus den Vergleichsstudien in einem nicht-adjustierten Vergleich zusammengefasst und mit dem Therapieeffekt von Atezolizumab aus der IMvigor210-Studie verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6 und Tabelle 4-71).

Alopezie, Grad 1-2

Für drei Studien aus dem Studienpool lagen Ergebnisse für den Endpunkt vor (Bamias et al. 2007 [5]; Carles et al. 2000 [7], Linardou et al. 2004 [9]). Der Therapievergleich entsprach im Ausmaß einem dramatischen Effekt (RR 0,07; 95%-KI: [0,01; 0,56], p=0,0118). Das relative Risiko entsprach im Ausmaß einem dramatischen Effekt, das Signifikanzniveau von 0,01 wurde jedoch nicht erreicht.

Anämie, Grad 3-4

Für vier Studien aus dem Studienpool lagen Ergebnisse für den Endpunkt vor (Bamias et al. 2007 [5], Carles et al. 2000 [7], De Santis et al. 2012 [8] und Linardou et al. 2004 [9]). Der Therapievergleich zeigte eine signifikante Überlegenheit von Atezolizumab (RR 0,33; 95%-KI: [0,14; 0,73], p=0,0069).

Granulozytopenie, Grad 3-4

Aus dem Studienpool konnte eine einzige Studie für die Auswertung eingeschlossen werden (Carles et al. 2000 [7]). Der Therapievergleich zeigte einen dramatischen Effekt zugunsten von Atezolizumab (RR 0,02; 95%-KI: [0,00; 0,30], p=0,0053).

Leukopenie, Grad 3-4

Für den Endpunkt war eine Studie (De Santis et al. 2012 [8]) aus dem Studienpool auswertbar. Der Therapievergleich zeigte einen dramatischen Effekt zugunsten von Atezolizumab (RR 0,01; 95%-KI: [0,00; 0,15], p=0,0009).

Neutropenie, Grad 3-4

Vier Studien konnten ausgewertet werden (Bamias et al. 2007 [5], Bellmunt et al. 2001 [6], De Santis et al. 2012 [8], Linardou et al. 2004 [9]). Im Therapievergleich war ein dramatischer Effekt zugunsten von Atezolizumab nachweisbar (RR 0,01; 95%-KI: [0,00; 0,17], p=0,0014).

Thrombozytopenie, Grad 3-4

Fünf Studien wurden in den historischen Vergleich eingeschlossen (Bamias et al. 2007 [5], Bellmunt et al. 2001 [6], Carles et al. 2000 [7], De Santis et al. 2012 [8], Linardou et al. 2004 [9]), und der Therapievergleich zeigte einen dramatischen Effekt zugunsten von Atezolizumab (RR 0,01; 95%-KI: [0,00; 0,20], p=0,0020).

Tabelle 4-71: Zusammenfassung der Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit aus nicht-adjustierten indirekten Vergleichen – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Atezolizumab vs. Carbo/Gem RR [95%-KI], p-Wert
Alopezie, Grad 1-2	0,07 [0,01; 0,56]; p=0,0118
Anämie, Grad 3-4	0,33 [0,14; 0,73]; p=0,0069
Granulozytopenie, Grad 3-4	0,02 [0,00; 0,30]; p=0,0053
Leukopenie, Grad 3-4	0,01 [0,00; 0,15]; p=0,0009
Neutropenie, Grad 3-4	0,01 [0,00; 0,17]; p=0,0014
Thrombozytopenie, Grad 3-4	0,01 [0,00; 0,20]; p=0,0020

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.

Evidenzstufe

Die Evidenz für den historischen Vergleich basiert bei Atezolizumab auf einer Studie und bei Carbo/Gem auf fünf Studien. Bei der Studie für Atezolizumab handelt es sich um die einarmige prospektive Interventionsstudie IMvigor210, die gemäß den Vorgaben der Verfo des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) dem Evidenzgrad IV entspricht [81]. Das Evidenzlevel der Studien des historischen Vergleichs für Carbo/Gem variiert von *Ib* (De Santis et al. 2012 [8]) bis IV (alle anderen vier Studien der Hauptanalyse [5-7, 9]).

Einzelne Endpunkte der eingeschlossenen Studien werden im Dossier in einen vergleichenden Kontext gesetzt, der dadurch den Evidenzgrad für diese Endpunkte erhöht. Voraussetzung dafür ist eine hohe Belastbarkeit dieser Endpunkte innerhalb der berücksichtigten Studien.

Dieser vergleichende Kontext ergibt sich für folgende Endpunkte:

- Gesamtüberleben
- Verträglichkeitsendpunkte

Dies entspricht einer Verbesserung des Evidenzgrades um eine Stufe auf Evidenzgrad III (retrospektiv vergleichende Studie).

Studienqualität

Bei der im vorliegenden Dossier berücksichtigten Studie handelt es sich nicht um eine RCT, sondern um eine einarmige interventionelle Studie. Aufgrund mehrerer grundlegender Aspekte des Studiendesigns (keine Verblindung, kein Kontrollarm) kann eine potenziell hohe Verzerrung bei solchen Studien nicht ausgeschlossen werden. Innerhalb dieser Evidenzkategorie gibt es jedoch ergänzende Kriterien, die für eine abschließende Einordnung der Studienqualität heranzuziehen sind und die die Qualität einer Studie beeinflussen. Die Studie IMvigor210 und die dort verwendeten Endpunkte wurden daher anhand nachfolgender Kriterien zur Beurteilung der Qualität von nicht-vergleichenden Studien bewertet:

Auf Studienebene sind dies die vier folgenden Kriterien:

1. Konsekutiver Patienteneinschluss
2. A priori definiertes Studienziel
3. Adäquates statistisches Design

4. Durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvsiten

Auf Endpunktebene sind dies die folgenden zwei Kriterien, wobei die o. g. Kriterien für die qualitativ hochwertige Studie Voraussetzung sind:

5. Belastbarkeit der Endpunkte in Phase II-Studien

6. IRF-Bewertung bei Endpunkten mit subjektiver Komponente

Alle genannten Kriterien werden im Folgenden genauer untersucht:

(ad 1) Konsekutiver Patienteneinschluss

Der konsekutive Patienteneinschluss ist nicht direkt nachweisbar. Wichtige Aspekte dafür sind:

- Ein vergleichbarer und nicht zu hoher Anteil an ausgeschlossenen Patienten nach dem Screening
- Die Multizentrität einer Studie
- Der zeitgleiche Patienteneinschluss durch die Studienzentren

Im Folgenden werden diese Aspekte für die Studie IMvigor210 dargestellt:

Insgesamt nahmen 69 Zentren an der Studie teil. Über alle Studienzentren und über beide Kohorten hinweg lag der Anteil der Patienten, die nach dem Screening in die Studien eingeschlossen wurden, bei 66,3%. Zu den häufigsten Gründen für den Nichteinschluss gehört das Ausschlusskriterium 3: „Aktive oder unbehandelte ZNS Metastasen, bestimmt durch CT oder MRT während des Screenings und durch vorhergehende radiologische Bewertungen“. Die Diagnose von ZNS-Metastasen war nach dem Studienprotokoll auch während der Screeningperiode möglich, z. B. wenn zum Zeitpunkt des Screenings noch keine adäquaten und/oder ausreichend aktuellen Bildgebungsbefunde vorlagen. Zudem konnten Patienten mit behandelten, asymptomatischen ZNS-Metastasen unter bestimmten Umständen in Abhängigkeit von klinischen und/oder radiologischen Kriterien in die Studie eingeschlossen werden. Die Entscheidung über den Ein- oder Ausschluss konnte damit bei zahlreichen Patienten erst während der Screeningperiode fallen.

Weiterhin wurde häufig das Einschlusskriterium 5 genannt, das die Verfügbarkeit von genügend Tumormaterial für die PD-L1-Bestimmung beschreibt. Gefordert waren entweder ein in Paraffin eingebetteter Block oder 15 ungefärbte Schnitte, die diverse weitere Qualitätskriterien zu erfüllen hatten. Zudem war die Gewinnung von frischem Tumormaterial durch Biopsie während der Screeningperiode erlaubt.

Diese beiden Kriterien sind für 22,4% der nach dem Screening nicht eingeschlossenen Patienten verantwortlich. Ein weiterer häufig genannter Grund ist die Weigerung des Patienten, die Einwilligung zu unterschreiben (11,7%). Alle weiteren Gründe verteilen sich

gleichmäßig auf die verschiedenen Kriterien. Deshalb ist der Anteil der ausgeschlossenen Patienten in dieser einarmigen Studie nachvollziehbar: die beiden zuerst genannten Kriterien konnten erst während der Screeningphase bestimmt werden, dadurch generierte Ausschlüsse können nicht als qualitative Mängel der Studie bewertet werden.

Die Multizentrität der Studien, die nachvollziehbare Einschussrate sowie die überlappenden Patienteneinschlüsse (siehe Abbildung 41) weisen auf einen konsekutiven Patienteneinschluss hin. Eine Selektion von Patienten ist unter diesen Rahmenbedingungen fast unmöglich. Der konsekutive Patienteneinschluss für diese nicht randomisierte, nicht vergleichende interventionelle Studie wird daher als gegeben angesehen.

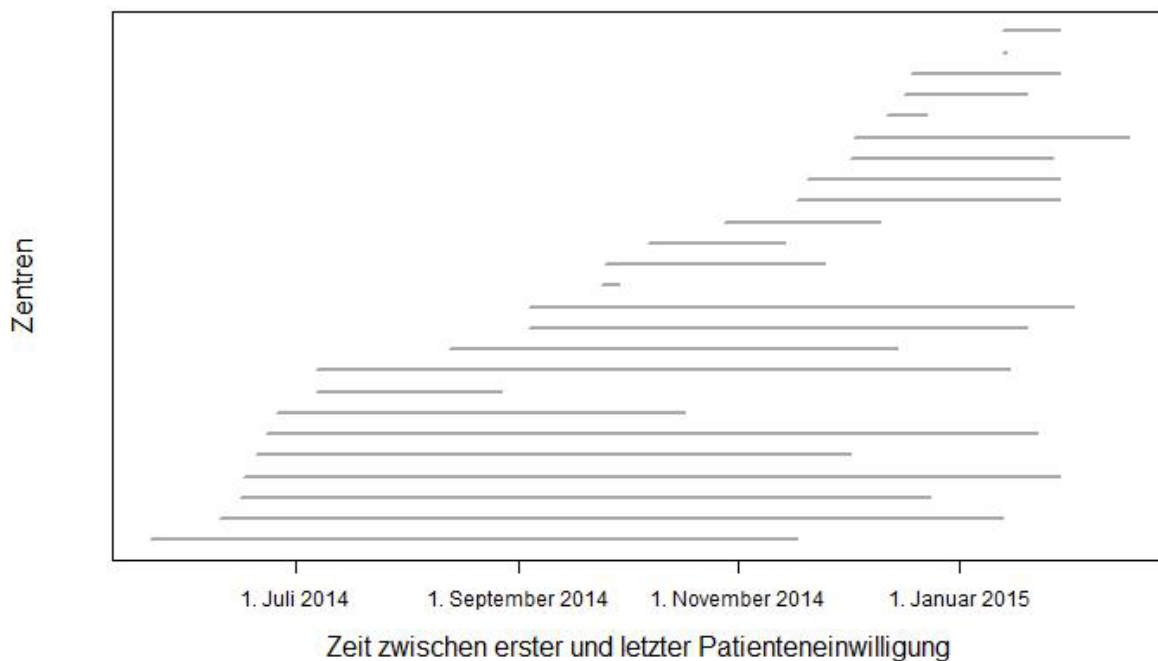


Abbildung 41: Zeitraum des Patienteneinschlusses (Kohorte 1)

Unter Berücksichtigung der drei Prüfkriterien für den konsekutiven Patienteneinschluss wird deutlich, dass es sich bei der Studie IMvigor210 um eine einarmige Studie von hoher Studienqualität handelt. Sie erfüllt alle drei zuvor genannten Aspekte.

(ad 2) A priori definiertes Studienziel

Die Studie weist ein prädefiniertes Studienziel auf, das im entsprechenden Studienprotokoll beschrieben ist (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). [76]

(ad 3) Adäquates statistisches Design

Das statistische Design der Studie wurde prospektiv im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan dargelegt und mit den zuständigen Behörden diskutiert [77].

Zur Datenqualität verweist Roche im Studienprotokoll [76] auf die volle Übereinstimmung mit den *ICH E-6-Guidelines for Good Clinical Practice*.

(ad 4) Durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten

Die Studienvisiten, das Behandlungsschema sowie weitere Studienaspekte wurden a priori festgelegt und sind in den Protokollen beschrieben und gemäß Good Clinical Practice geregelt.

Sowohl FDA als auch EMA haben das Studiendesign und –ziel als adäquat für eine Zulassung bewertet. Die erfolgten Zulassungen seitens FDA und EMA sind eine Bestätigung für die hohen Standards, die Roche bei der Datenqualität seiner Studien anlegt. Die drei Kriterien: A priori definiertes Studienziel; adäquates statistisches Design, und durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten sind damit erfüllt.

(ad 5) Belastbarkeit der Endpunkte in Phase II-Studien und (ad 6) IRF-Bewertung bei Endpunkten mit bewertender Komponente

In der vorliegenden Phase II-Studie wurden die patientenrelevanten Endpunkte OS, Verträglichkeit, ORR, DOR und PFS dargestellt. Dabei ist wegen des einarmigen Designs zwischen stärker belastbaren und weniger belastbaren Endpunkten zu unterscheiden, insbesondere bezüglich der Einbeziehung von Endpunkten in den historischen Vergleich.

Gesamtüberleben

Der Endpunkt OS ist sehr robust gegenüber verzerrungsanfälligen Studiendesigns [82].

Das OS zählt aufgrund seiner eindeutigen Bestimmbarkeit zu den klinischen Endpunkten, die unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden können. Gemäß FDA ist dieser Endpunkt universell akzeptiert, da er ein direktes Maß des Nutzens der Therapie darstellt, das leicht und präzise zu messen ist [82].

In der Studie IMvigor210 wurde das OS als Zeit von der ersten Atezolizumab Gabe bis zum Tod jeglicher Ursache definiert. Somit misst das OS direkt die Mortalität im Zeitraum der klinischen Studie und ist unmittelbar patientenrelevant.

Um für diesen patientenrelevanten und belastbaren Endpunkt eine Effektschätzung gegenüber einer Vergleichstherapie zu ermöglichen, wurde über die Erhebung der Studie hinaus ein historischer Vergleich durchgeführt.

Verträglichkeit

Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse erfolgte ab der ersten Atezolizumab-Gabe bis 30 Tage nach letzter Atezolizumab-Gabe. Für UE \geq Grad 3 und SUE existieren klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser unerwünschten Ereignisse ermöglichen. Somit führt hier das offene Studiendesign nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotentials und wird für UE \geq Grad 3 und SUE als niedrig eingestuft. Die einzige Ausnahme besteht in der Auswertung des unerwünschten Ereignisses Alopezie, für das nur

die CTCAE Grade 1-2 existieren. Alopezie ist ein sehr belastbarer Verträglichkeitsendpunkt, da er nach objektiven Gesichtspunkten gemessen wird.

Damit sind die Verträglichkeitsendpunkte auch in diesem einarmigen Studiensetting patientenrelevant und belastbar interpretierbar. Auch für diese Endpunkte wurde ein historischer Vergleich durchgeführt, um eine Effektschätzung gegenüber einer Vergleichstherapie zu ermöglichen. Im Rahmen des historischen Vergleichs wurden fast ausnahmslos UE der CTCAE Grade 3-4 überprüft.

Weniger belastbar und geeignet für historische Vergleiche sind bei einarmigen Studien Endpunkte, die auf einem Assessment des Tumors durch Prüfarzte und/oder unabhängige Review-Boards beruhen (ORR, DOR, PFS).

Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR), progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Bewertung der Endpunkte ORR, DOR und PFS beruht auf der Beurteilung von bildgebungsbasierten Befunden durch Prüfarzte und/oder unabhängige Review-Facilities (IRF) mit evtl. studienspezifischen Adaptionen. Ein Vergleich dieser Endpunkte zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT auf Basis von publizierten Daten ist nicht adäquat, weil die Kriterien für die Bewertung der zugrunde liegenden Befunde in den Publikationen nicht hinreichend beschrieben werden und darauf beruhende Unterschiede bei der Erhebung dieser Endpunkte nicht beurteilt werden können.

Deswegen wurde auf die Einbeziehung bildgebungsbasierter Wirksamkeitsendpunkte im historischen Vergleich verzichtet.

Fazit

Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden mit dem Gesamtüberleben und den Verträglichkeitsendpunkten unmittelbar patientenrelevante Endpunkte ausgewählt, die auch in den einarmigen Studien belastbar interpretiert werden können und über die Beschreibung eines über die eigentlichen Studiendaten hinausgehenden Kontextes (historischer Vergleich) auch als Effekte interpretierbar sind.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse und Herleitung des Zusatznutzens

Wie im Modul 3A dieses Dossiers erläutert wird, ist der therapeutische Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet sehr hoch. Der therapeutische Standard – die Kombinations-Chemotherapie mit Carboplatin und Gemcitabin – sorgt lediglich für einen moderaten Zugewinn an Gesamtüberlebenszeit gegenüber Best Supportive Care bei gleichzeitig beträchtlicher Toxizität. Daher ist die Einführung effektiver und gleichzeitig verträglicher, innovativer Behandlungsoptionen für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Cisplatin-basierte Erstlinienbehandlung nicht geeignet sind, dringend geboten. Die Krebsimmuntherapie mit dem anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab stellt eine solche Innovation dar.

Die Behandlung mit Atezolizumab wurde im zu bewertenden Anwendungsgebiet bislang im Rahmen der Kohorte 1 der einarmigen Phase II-Studie IMvigor210 untersucht.

Methodisch erfolgte die Bewertung von Atezolizumab gegenüber der zVT, der Kombinationschemotherapie Carbo/Gem, auf der Basis eines historischen Vergleichs der Ergebnisse von IMvigor210 mit Studien, in denen die Patienten mit Carbo/Gem behandelt wurden.

Mit der Entscheidung der Europäischen Kommission vom 2.7.2018 wurde die Erstlinienzulassung von Atezolizumab eingeschränkt auf Patienten, „deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen“. Wie in Modul 3 dargestellt, erfolgte diese Einschränkung, nachdem ein unabhängiges Komitee (independent data monitoring committee, IDMC) eine Änderung des Studienprotokolls der Phase III-Studie IMvigor130 empfohlen hatte: Das Studienprotokoll wurde dahingehend verändert, dass in den Monotherapie-Arm nur noch Patienten mit einer ausgeprägten PD-L1 Expression (IC2/3) eingeschlossen wurden. Die Daten der Phase III-Studie IMvigor130 bleiben weiterhin verblindet. Aufgrund der Nicht-Verfügbarkeit der Daten der RCT IMvigor130 basiert das vorliegende Dossier weiterhin auf Daten der IMvigor210, Kohorte 1. OS-Daten aus der Phase III-Studie IMvigor130 werden voraussichtlich erst im Jahr 2020 oder 2021 verfügbar sein.

Wie unter 4.2.5.2 ausgeführt und begründet, sieht Roche weiterhin die Gesamtpopulation der Studie IMvigor210 als adäquate Basis des historischen Vergleichs an.

Die für die Nutzenbewertung von Atezolizumab im vorliegenden Dossier relevante Analyse vergleicht daher die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie IMvigor210 mit denen von fünf prospektiven klinischen Studien, in denen die Patienten, die explizit nicht für eine Cisplatin-basierte Behandlung in Frage kamen, mit Carbo/Gem behandelt wurden.

Zur Bewertung wurden alle in der Studie IMvigor210 sowie in mindestens einer der Vergleichsstudien methodisch ausreichend und in notwendiger Detailtiefe berichteten Endpunkte aus den patientenrelevanten Domänen Mortalität und Verträglichkeit herangezogen, da in diesen Domänen das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auch bei einarmigen Studien niedrig ist.

Eine vergleichende Betrachtung der Domäne gesundheitsbezogene Lebensqualität war nicht möglich, da in IMvigor210 aufgrund des einarmigen Designs und dem damit einhergehenden fehlenden Vergleich zu einer anderen Therapie auf die Erhebung dieses Endpunkts verzichtet wurde. Ergebnisse zur Lebensqualität sind bei einarmigen Studien aufgrund der subjektiven Einschätzung durch den Patienten bei gleichzeitiger Kenntnis der geplanten bzw. durchgeführten Therapie stark verzerrt. Selbst bei Vorliegen entsprechender Daten in IMvigor210 wäre kein valider Vergleich der Lebensqualität gegenüber einer Chemotherapie mit Carbo/Gem möglich gewesen:

- Daten zur Lebensqualität wurden nur in zwei der fünf in die Auswertung einbezogenen Studien des historischen Vergleichs einbezogen [5, 8].
- Die Ergebnisse dieser Studien sind sehr konträr: Während Bamias et al. (2007) [5] von einer Verbesserung im Verlauf der Chemotherapie berichten, wird in der EORTC-

Studie von De Santis et al. 2012 [8] lediglich konstatiert, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Ausgangs- und den Follow-Up Auswertungen in den zwei Behandlungsarmen bestand, ohne diese Veränderung selbst zu beziffern.

- Bei der Erhebung von Lebensqualitätsdaten ist es besonders wichtig, dass diese standardisiert erhoben werden, also z.B. Erhebungszeitpunkt, -frequenz, -dauer, Rücklaufquoten und die Art sowie Version der jeweiligen Bögen vergleichbar erfasst wurden.
- Nur Bamias et al. (2007) [5] geben konkrete Werte für die Lebensqualität an, allerdings auch nur für zwei Zeitpunkte: Zu Baseline und Behandlungsende. Des Weiteren handelt es sich hier um eine einarmige Studie, ohne die Möglichkeit der Verblindung der Patienten.
- In beiden Studien wurden sinkende Rücklaufquoten der Lebensqualitätsinstrumente berichtet. Informationen zum Ende der Beobachtung lagen bei Bamias et al. (2007) [5] für 73,5% der Patienten vor, bei De Santis et al. (2012) [8] dagegen lediglich für „weniger als 50%“.

Zusammengefasst wäre auch bei Vorliegen entsprechender Daten in IMvigor210 ein Vergleich der Lebensqualität unter Carbo/Gem-Chemotherapie mit der unter der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab nicht aussagekräftig gewesen.

Da es sich bei IMvigor210 nicht um eine randomisierte vergleichende Studie handelt, kommt als Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nur die Kategorie „Anhaltspunkt“ in Frage.

In Tabelle 4-72 wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zVT Carbo/Gem für die genannten Endpunkte auf Basis des historischen Vergleichs dargestellt.

Tabelle 4-72: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene im historischen Vergleich (Wahrscheinlichkeit für alle Endpunkte: „Anhaltspunkt“)

Endpunkt	Atezolizumab vs. Carbo/Gem Effektschätzer ^a [95%-KI], p-Wert	Ausmaß
Endpunktkategorie Mortalität		
Gesamtüberleben^b	Linardou et al. (2004) [9], N=56 0,44 [0,30; 0,65], p<0,0001	Erheblich
	De Santis et al. (2012) [8], N=119 0,57 [0,43; 0,77], p<0,001	Erheblich
	Bamias et al. (2007) [5], N=34 0,60 [0,36; 1,01], p=0,054	Kein Zusatznutzen
	Carles et al. (2000) [7], N=17 0,62 [0,31; 1,23], p=0,170	Kein Zusatznutzen
1-Jahres-Überlebensrate ^c	0,57 [0,45; 0,73], p<0,0001	Erheblich
Endpunktkategorie Verträglichkeit – nur signifikante Unterschiede		
Unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 auf PT-Ebene		
Alopezie Grad 1/2 ^d	0,07 [0,01; 0,56], p<0,05	Beträchtlich
Anämie	0,33 [0,14; 0,73], p<0,01	Erheblich
Granulozytopenie	0,02 [0,00; 0,30], p<0,01	Erheblich*
Leukopenie	0,01 [0,00; 0,15], p<0,001	Erheblich*
Neutropenie	0,01 [0,00; 0,17], p<0,01	Erheblich*
Thrombozytopenie	0,01 [0,00; 0,20], p<0,01	Erheblich*
^a : HR bei Gesamtüberleben, RR bei Verträglichkeit; ^b : Einzelvergleiche; ^c : gepoolte Analyse; ^d : maximal Grad 2 möglich; *: dramatischer* Effekt nach den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers		

Gesamtüberleben (Mortalität)*Ergebnisse zur Verlängerung des Gesamtüberlebens aus IMvigor210*

Unter der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab lag zum Zeitpunkt des letzten für das vorliegende Dossier ausgewerteten Datenschnitts von IMvigor210 die mediane Überlebenszeit bei 16,3 Monaten (95%-KI: [10,4; 24,5]). Dieses OS liegt um ca. 6 Monate (bzw. 60%) erheblich über Werten, die unter der Chemotherapie mit Carbo/Gem zu erwarten sind [20]. Die mediane Überlebenszeit in der IC2/3 Population lag bei 12,3 Monaten (95% KI: [6,0; n.e.]). Diese Daten zeigen, dass Patienten, die auf die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab ansprechen, nachhaltig von dieser Behandlung profitieren.

Historischer Vergleich mit der zVT Carbo/Gem

In der ursprünglichen Zielpopulation von Atezolizumab (Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie in Frage kommen) wurde eine Verbesserung des OS, wie sie in IMvigor210 gezeigt werden konnte, unter Carbo/Gem bisher noch nicht beobachtet.

Die HR für den Endpunkt OS lagen im historischen Vergleich in einem engen Intervall von 0,44 bis 0,62, was die Vorteile von Atezolizumab gegenüber Carbo/Gem bzgl. dieses Endpunkts stützt. In allen vier Einzelvergleichen lagen die HR deutlich unter 1, und zwei der Vergleiche zeigten signifikante Ergebnisse [8, 9]. Ein positives Ergebnis (signifikante HR von 0,57) lag insbesondere im Vergleich von Atezolizumab gegenüber der EORTC-Studie von De Santis et al. 2012 [8] vor, einer Phase-III Studie mit der größten Patientenzahl und dem höchsten Evidenzlevel unter den in den historischen Vergleich eingeschlossenen Studien.

Auch der gepoolte Vergleich der 1-Jahres-Überlebensraten ergab mit RR von 0,57 [0,45; 0,73] signifikante Vorteile der Kategorie „erheblich“ für Atezolizumab.

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse zum OS unter der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie mit Carbo/Gem sehr überzeugend und würden eine Einstufung des Effekts als erheblich erlauben. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Effektschätzung ist *ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen* gerechtfertigt.

Verträglichkeit

Ergebnisse zur Verbesserung der Verträglichkeit aus IMvigor210

Die in IMvigor210 beobachteten Inzidenzen der Gesamt-UE, SUE, UE \geq Grad 3 und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigen ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil für Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei den IC2/3 Patienten, insbesondere im Vergleich zu einer Chemotherapie wie Carbo/Gem. Weiterhin gab es bezogen auf die Inzidenzen zwischen der Gesamtpopulation und den IC2/3 Patienten keine erkennbaren Unterschiede. Die Inzidenzen entsprechen den für eine Krebsimmuntherapie in dieser Indikation zu erwartenden Inzidenzen und den Ergebnissen von Studien zur Anwendung von Atezolizumab in anderen Indikationen [21-24]. UE von speziellem Interesse (AESI) die im Zusammenhang mit der Krebsimmuntherapie stehen, traten in der Studie IMvigor210 mit den für eine Krebsimmuntherapie zu erwartenden Inzidenzen auf. Die hier beobachteten Inzidenzen einzelner spezifischer Verträglichkeitsendpunkte entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind vergleichbar mit den bislang durchgeführten randomisierten, kontrollierten und mehrarmigen Studien wie z.B. der Studie GO28915 (OAK, Indikation NSCLC) [24]. In der Studie IMvigor210 sind keine neuen, bislang nicht bekannten, Nebenwirkungen aufgetreten. Insgesamt entsprechen die unter der Behandlung mit Atezolizumab in dieser Studie aufgetretenen UE dem bisher beobachteten guten Verträglichkeitsprofil des Wirkstoffs.

Historischer Vergleich mit der zVT Carbo/Gem

In den berichteten Verträglichkeitsendpunkten fand sich ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie mit Carbo/Gem. Die Behandlung wurde weniger häufig wegen eines UE abgebrochen. Ausnahmslos alle signifikanten Unterschiede in der Verträglichkeit fielen zugunsten der Atezolizumab-Therapie aus. Klasseneffekte der Chemotherapie auf Zellpopulationen mit hoher Teilungsrate (blutbildendes Knochenmark, Haarwurzeln) waren unter der Krebsimmuntherapie überhaupt nicht zu beobachten. Besonders stark ausgeprägt waren bei diesen Klasseneffekten die Unterschiede bezüglich der Zeichen von Hämatoxizität. Hier lagen jeweils Effekte mit einer Hazard Ratio unter 0,1 bei einem Signifikanzniveau <1% vor (= dramatische Effekte gemäß IQWiG Methodenpapier [25]). Für die Anämie fand sich ein sehr deutlicher und signifikanter, aber gemäß der Definition des IQWiG nicht dramatischer Effekt (HR 0,33 [0,14; 0,73], $p < 0,01$). Einen deutlichen, aber statistisch nicht signifikanten Effekt gab es zudem bei der febrilen Neutropenie (HR 0,07 [0,00; 1,16], $p = 0,0631$). Ebenfalls stark ausgeprägt war der Effekt in Bezug auf die Alopezie mit einer Hazard Ratio von 0,07 bei einem p-Wert von 0,0118. Insgesamt zeigt auch der historische Vergleich das bekannte, deutlich bessere Verträglichkeitsprofil der Atezolizumabtherapie gegenüber der Chemotherapie mit Carbo/Gem.

Zusammenfassend zeigt der Vergleich der Verträglichkeit von Atezolizumab gegenüber Carbo/Gem einen erheblichen Zusatznutzen aufgrund der nicht vorhandenen hämatotoxischen Nebenwirkungen und deutlich weniger häufigen Alopezie. Unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials historischer Vergleiche ergibt sich in der ***Domäne Verträglichkeit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich aber erheblichen Zusatznutzen*** der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie mit Carbo/Gem.

Zusatznutzen von Atezolizumab im gegenständlichen Anwendungsgebiet

Aus den genannten Vorteilen ergibt sich ein klinisch relevanter Zusatznutzen für Atezolizumab im gegenständlichen Anwendungsgebiet:

Die Daten aus IMvigor210 zeigen außerordentlich gute Ergebnisse bzgl. des OS von Patienten unter Atezolizumabtherapie, die sich im historischen Vergleich durch deutliche Hinweise auf ein verlängertes OS bestätigen. Dies gilt insbesondere im Vergleich zur Carbo/Gem-Studie mit dem größten Patientenkollektiv (EORTC-Studie 30986 [8]). Des Weiteren zeigt sich in der Studie IMvigor210, dass ein Ansprechen auf die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab bei vielen Patienten langanhaltend ist.

Gleichzeitig ist die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab deutlich besser verträglich als die Chemotherapie mit Carbo/Gem, die den gegenwärtigen therapeutischen Standard darstellt. Typische Effekte der Chemotherapie auf Zellpopulationen mit hoher Teilungsrate wie Haarwurzeln und blutbildendes Knochenmark kommen nicht vor, und die Krebsimmuntherapie-typischen Nebenwirkungen sind überwiegend leicht und gut kontrollierbar. Stark bis dramatisch ausgeprägte Effekte im historischen Vergleich bezüglich der Alopezie und der hämatotoxischen Nebenwirkungen erlauben die Ableitung eines klinisch relevanten Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit.

In der Gesamtschau leitet sich der Zusatznutzen der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie mit Carbo/Gem aus folgenden Ergebnissen ab:

- OS mit deutlichen Vorteilen, die **einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** begründen
- Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich aber erheblichen Zusatznutzen** bezüglich der Verhinderung von UE

Insgesamt ergibt sich für die gesamte Zielpopulation unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Evidenz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

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 4-73: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1 Expression $\geq 5\%$ aufweisen	Nicht quantifizierbar

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.

Die verfügbare Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zVT basiert auf der einarmigen prospektiven klinischen Studie IMvigor210. Aufgrund des einarmigen Designs der Studie kann kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden, weshalb ein historischer (nicht-adjustierter indirekter) Vergleich vorgenommen wurde. Wie in 4.2.5.2 dargestellt und begründet, ist Roche der Auffassung, dass die Gesamtpopulation der Studie IMvigor210 die adäquate Grundlage des historischen Vergleichs ist.

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.

Derzeit liegen Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel im gegenständlichen Anwendungsgebiet nur für die einarmige Interventionsstudie IMvigor210 vor. Atezolizumab wurde von der europäischen Zulassungsbehörde EMA aufgrund des überzeugenden Wirksamkeits-/Sicherheits-Profiles schon auf Basis der Phase II-Studie IMvigor210 zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC zugelassen, die für eine Cisplatinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind. Die Zulassung auf Basis einer einarmigen Interventionsstudie ist gerechtfertigt, da in diesem Anwendungsgebiet seit geraumer Zeit ein erheblicher Bedarf für besser wirksame und verträglichere Therapien besteht, und die Behandlung mit Atezolizumab im Vergleich mit dem aktuellen Therapiestandard eine deutliche Verbesserung darstellt.

Mit der Entscheidung der Europäischen Kommission vom 2.7.2018 basierend auf der RCT IMvigor130 wurde die Erstlinienzulassung von Atezolizumab eingeschränkt auf Patienten, „deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen“ [4]. Die Daten der noch laufenden Phase III-Studie IMvigor130, welche Atezolizumab gegenüber der zVT Carbo/Gem untersucht, bleiben weiterhin verblindet, OS-Daten werden voraussichtlich erst im Jahr 2020 oder 2021 verfügbar sein.

Daher stehen für die erneute frühe Nutzenbewertung von Atezolizumab im geänderten Anwendungsgebiet ausschließlich die bereits durch den G-BA bewerteten Daten aus der Studie IMvigor210 zur Verfügung. Die Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ (entsprechend IC2/3) werden in den Abschnitten 4.3.2.3.2.1 (Tabelle 4-35 und Tabelle 4-37) und 4.3.2.3.3 dargestellt und denen der historischen Carbo/Gem-Studien gegenübergestellt. Für den historischen Vergleich sieht Roche aber weiterhin die Gesamtpopulation der Studie IMvigor210 als geeignete Grundlage an, was im Abschnitt 4.2.5.2 begründet wird.

Auf Basis der einarmigen IMvigor210-Studie allein ist es aus methodischen Gründen nicht möglich, einen Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zVT auf höchster Evidenzstufe (randomisierte kontrollierte Studien) zu führen. Zudem ist ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator infolge des einarmigen Studiendesigns der IMvigor210-Studie nicht durchführbar. Um dennoch eine valide Aussage zum medizinischen Zusatznutzen zu treffen, wurden unter Berücksichtigung der besten verfügbaren Evidenz historische Vergleiche mit klinischen Studien zur zVT durchgeführt.

Die Größenordnung der im vorliegenden Dossier nachgewiesenen Überlegenheit von Atezolizumab gegenüber der zVT liegt in einem Bereich, der nicht mehr allein durch die

Einwirkung von Störgrößen erklärbar ist. Aus diesem Grund ist es in der frühen Nutzenbewertung gerechtfertigt, auch auf solche Studien in der Bewertung zurückzugreifen, die aufgrund ihres Designs eine höhere Ergebnisunsicherheit aufweisen [25].

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.

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.

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:

- 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

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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
<i>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab</i>	
IMvigor210	Studienberichte: [13-18] Statistische Zusatzanalysen (Kohorte 1) [58, 79] Registereinträge: [53-57]
<i>Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem</i>	
Bamias 2007	Publikation: [5]
Bellmunt 2001	Publikation: [6]
Carles 2000	Publikation: [7]
De Santis 2012	Publikation: [8] Registereintrag: [59]
Linardou 2004	Publikation: [9]

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). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-129 Atezolizumab zur Behandlung des Blasenkarzinoms. [Aufgerufen am: 01.09.2017]. 2015
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-078 Atezolizumab zur Behandlung des Blasenkarzinoms. [Aufgerufen am: 01.09.2017]. 2016
3. 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 – Atezolizumab (Urothelkarzinom) [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3437/2018-08-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-314_BAnz.pdf [Zugriff: 28.11.2018]. 2018.
4. Roche Pharma AG. Fachinformation Tecentriq® (Atezolizumab). Stand: Juli 2018. [Aufgerufen am: 25.10.2018]. 2018
5. Bamias, A., Lainakis, G., Kastritis, E., Antoniou, N., Alivizatos, G. et al. Biweekly carboplatin/gemcitabine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: report of efficacy, quality of life and geriatric assessment. *Oncology* 2007; 73(5-6): 290-7.
6. Bellmunt, J., de Wit, R., Albanell, J., Baselga, J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2001; 37(17): 2212-5.
7. Carles, J., Nogue, M., Domenech, M., Perez, C., Saigi, E. et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology* 2000; 59(1): 24-7.
8. De Santis, M., Bellmunt, J., Mead, G., Kerst, J. M., Leahy, M. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy:

EORTC study 30986. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2012; 30(2): 191-9.

9. Linardou, H., Aravantinos, G., Efstathiou, E., Kalofonos, C., Anagnostopoulos, A. et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Urology* 2004; 64(3): 479-84.

10. Galsky, M. D., Hahn, N. M., Rosenberg, J., Sonpavde, G., Hutson, T. et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2011; 29(17): 2432-8.

11. Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D., Group, C. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med* 2010; 8: 18.

12. Des Jarlais, D. C., Lyles, C., Crepaz, N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *American journal of public health* 2004; 94(3): 361-6.

13. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Update Clinical Study Report – GO29293 – A phase II, multicenter, single-arm study of MPDL3280A in patients with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer. Report No. 1067870. DCO: 14 September 2015. March 2016.

14. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report – GO29293 – A phase II, multicenter, single-arm study of MPDL3280A in patients with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer. Report No. 1065272. DCO: 05.05.2015. December 2015.

15. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Supplemental Results Report for Study IMvigor 210 (GO29293). Research Report 1070681. DCO: 14 March 2016. 21 October 2016.

16. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Supplemental Results Report for Study IMvigor 210. Research Report No. 1073475. DCO: 04 Juli 2016. 28 November 2016.

17. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Supplemental Results Report for Study IMvigor 210 (GO29293). Research Report 1084026. DCO: 12 July 2017. 22 December 2017.

18. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Supplemental Results Report for Study IMvigor 210 (GO29293). Research Report 1083045. DCO: 12 July 2017. 27 November 2017.

19. Balar, A. V., Galsky, M. D., Rosenberg, J. E., Powles, T., Petrylak, D. P. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389(10064): 67-76.
20. Yates, D. R., Roupret, M. Comparing how significantly the pharmacological treatment of genitourinary cancer in a non-curative setting affects endpoints of survival or response. *World J Urol* 2013; 31(1): 117-25.
21. De Velasco, G., Je, Y., Bosse, D., Awad, M. M., Ott, P. A. et al. Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients. *Cancer Immunol Res* 2017; 5(4): 312-318.
22. Fehrenbacher, L., Spira, A., Ballinger, M., Kowanetz, M., Vansteenkiste, J. et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1837-46.
23. Nishijima, T. F., Shachar, S. S., Nyrop, K. A., Muss, H. B. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist* 2017; 22(4): 470-479.
24. Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D., Park, K., Ciardiello, F. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10066): 255-265.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 [online]. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf> [Zugriff: 10.08.2017]. 2017.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-129. Atezolizumab zur Behandlung des Blasenkarzinoms. 01.12.2015. [Aufgerufen 2015]
27. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 575 Atezolizumab (Urothelkarzinom nach Chemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. Stand: 22.12.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2123/2017-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab-D-314-nach-Chemotherapie.pdf [Zugriff: 26.10.2018]. 2017.

28. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 574 Atezolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. Stand: 22.12.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2122/2017-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-314-Erstlinientherapie.pdf [Zugriff: 26.10.2018]. 2017.
29. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom der DKG e.V. (IABC). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 1.1 – November 2016, AWMF-Registernummer: 032/038OL. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>, [Aufgerufen am: 7.11.2018]. 2016
30. Griffiths, G., Hall, R., Sylvester, R., Raghavan, D., Parmar, M. K. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29(16): 2171-7.
31. Kitamura, H., Tsukamoto, T., Shibata, T., Masumori, N., Fujimoto, H. et al. Randomised phase III study of neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin followed by radical cystectomy compared with radical cystectomy alone for muscle-invasive bladder cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0209. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2014; 25(6): 1192-8.
32. Osman, M. A., Gabr, A. M., Elkady, M. S. Neoadjuvant chemotherapy versus cystectomy in management of stages II, and III urinary bladder cancer. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica* 2014; 86(4): 278-83.
33. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-5.
34. Glanville, J. M., Duffy, S., McCool, R., Varley, D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? *J Med Libr Assoc* 2014; 102(3): 177-83.

35. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment Report for Tecentriq. Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/0010 [online]. Stand: 31.05.2018. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff: 26.10.2018]. 2018.
36. Leduc, C., Adam, J., Louvet, E., Sourisseau, T., Dorvault, N. et al. TPF induction chemotherapy increases PD-L1 expression in tumour cells and immune cells in head and neck squamous cell carcinoma. *ESMO open* 2018; 3(1): e000257.
37. Lim, S. H., Hong, M., Ahn, S., Choi, Y. L., Kim, K. M. et al. Changes in tumour expression of programmed death-ligand 1 after neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy in patients with squamous oesophageal cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2016; 52: 1-9.
38. Rojkó, L., Reiniger, L., Téglási, V., Fábíán, K., Pipek, O. et al. Chemotherapy treatment is associated with altered PD-L1 expression in lung cancer patients. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2018; 144(7): 1219-1226.
39. Song, Z., Yu, X., Zhang, Y. Altered expression of programmed death-ligand 1 after neoadjuvant chemotherapy in patients with lung squamous cell carcinoma. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2016; 99: 166-71.
40. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Positionspapier [online]. Stand: 04.2016. URL: https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-8-fruehe-nutzenbewertung-subgruppen/Positionspapier_AWMF_DGHO_Subgruppen.pdf [Zugriff: 04.08.2017]. 2016.
41. Pazdur, R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist* 2008; 13 Suppl 2: 19-21.
42. Giannatempo, P., Pond, G. R., Sonpavde, G., Raggi, D., Naik, G. et al. The Impact of Adding Taxanes to Gemcitabine and Platinum Chemotherapy for the First-Line Therapy of Advanced or Metastatic Urothelial Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 69(4): 624-33.
43. Necchi, A., Sonpavde, G., Lo Vullo, S., Giardiello, D., Bamias, A. et al. Nomogram-based Prediction of Overall Survival in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving First-line Platinum-based Chemotherapy: Retrospective International Study of Invasive/Advanced Cancer of the Urothelium (RISC). *Eur Urol* 2017; 71(2): 281-289.

44. Niegisch, G., Lorch, A., Albers, P. Chemotherapie des Urothelkarzinoms der Harnblase - Update 2012. Aktuelle Urol 2012; 43(6): 412-9.
45. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4) [online]. Stand: 12.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf [Zugriff: 04.08.2017]. 2012.
46. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online]. URL: <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/g-ba/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf> [Zugriff: 04.08.2017]. 2010.
47. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. Stand: 04.05.2017. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/amtzenv/BJNR232400010.html> [Zugriff: 28.08.2017]. 2017.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ledipasvir/Sofosbuvir. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/150/>, [Aufgerufen am: 04.08.2017]. 2014
49. Hackshaw, A. Statistical Formulae for Calculating Some 95% Confidence Intervals. A Concise Guide to Clinical Trials. Wiley-Blackwell. 2009: 205-207.
50. Altman, D. G., Bland, J. M. How to obtain the P value from a confidence interval. BMJ 2011; 343: d2304.
51. Sweeting, M. J., Sutton, A. J., Lambert, P. C. What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. Stat Med 2004; 23(9): 1351-75.
52. Viechtbauer, W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. J Stat Softw 2010; 36(3): 1-48.
53. Clinicaltrials.gov; A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 2); (NCT02108652); [Last Updated: 09.12.2018].

54. ICTRP; A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 2) (NCT02108652); [Last Updated: 24.09.2018].

55. ICTRP; A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer.; (DRKS00011440); [Last Updated: 11.10.2018].

56. EU Clinical Trials Register; A Phase II, Multicenter, Single Arm Study of Mpdl3280a in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial bladder Cancer; (2013-005486-39); [Last Updated: 7 November 2016].

57. PharmNet.Bund; 2013-005486-39 A Phase II, Multicenter, Single Arm Study of Mpdl3280a in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelialbladder Cancer; (2013-005486-39); [Last Updated: 13.07.2017].

58. F. Hoffmann-La Roche Ltd; Statistische Zusatzanalysen - IMvigor210 - Kohorte 1; [Last Updated: 25.08.2017].

59. Clinicaltrials.gov; Combination Chemotherapy in Treating Patients With Transitional Cell Cancer of the Urothelium; (NCT00014274); [Last Updated: 12.06.2013].

60. Green, D. A., Rink, M., Xylinas, E., Matin, S. F., Stenzl, A. et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *J Urol* 2013; 189(4): 1214-21.

61. Bajorin, D. F., Dodd, P. M., Mazumdar, M., Fazzari, M., McCaffrey, J. A. et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999; 17(10): 3173-81.

62. Buti, S., Ciccarese, C., Zanoni, D., Santoni, M., Modena, A. et al. Prognostic and predictive factors in patients treated with chemotherapy for advanced urothelial cancer: where do we stand? *Future Oncology* 2015; 11(1): 107-119.

63. Lughezzani, G., Burger, M., Margulis, V., Matin, S. F., Novara, G. et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol* 2012; 62(1): 100-14.

64. Rouprêt, M., Babjuk, M., Compérat, E., Zigeuner, R., Sylvester, R. J. et al. European guidelines on upper tract urothelial carcinomas: 2013 update. *Eur Urol* 2013; 63(6): 1059-71.

65. Rouprêt, M., Babjuk, M., Compérat, E., Zigeuner, R., Sylvester, R. J. et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. *Eur Urol* 2015; 68(5): 868-79.
66. Pritchard, E. R., Waddell, J. A., Solimando, D. A., Jr. Gemcitabine and Carboplatin (renally dosed) regimen for bladder cancer. *Hosp Pharm* 2015; 50(2): 103-7.
67. Green, M. R. Gemcitabine safety overview. *Semin Oncol* 1996; 23(5 Suppl 10): 32-5.
68. Martin, C., Pollera, C. F. Gemcitabine: safety profile unaffected by starting dose. *Int J Clin Pharmacol Res* 1996; 16(1): 9-18.
69. Pollera, C. F., Ceribelli, A., Crecco, M., Calabresi, F. Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from a phase I study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 1994; 5(2): 182-4.
70. Mitsuzuka, K., Yamashita, S., Namiki, S., Yamada, S., Sato, K. et al. Low-dose maintenance gemcitabine-carboplatin chemotherapy could be an alternative to continuous standard chemotherapy for patients with metastatic urothelial carcinoma. *Int J Urol* 2014; 21(11): 1114-9.
71. Niegisch, G., Gerullis, H., Lin, S.-W., Pavlova, J., Gondos, A. et al. Real-world survival outcomes in patients with advanced urothelial cancer in Germany. *European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 Annual Meeting; Madrid 2017*.
72. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland 2013/2014. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=16431464481AE0B86E8991F9BC08B073.2_cid381?_blob=publicationFile, [Aufgerufen 2017]
73. Glasziou, P., Chalmers, I., Rawlins, M., McCulloch, P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-51.
74. Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Sultan, S., Glasziou, P., Akl, E. A. et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1311-6.

75. IQWiG. Trastuzumab Emtansin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-426/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf, [Aufgerufen am: 05.08.2017]. 2014
76. F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study Of Atezolizumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Bladder Cancer. Protocol Number: GO29293, Version 8, Date Final: 31 Oct 2016.
77. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Statistical Analysis Plan. A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study Of Atezolizumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Bladder Cancer. Version 1, 05 Jun 2015.
78. F. Hoffmann-La Roche Ltd; List of Adverse Events of Special Interest (AESIs) for Atezolizumab; [Last
79. F. Hoffmann-La Roche Ltd; Statistische Zusatzanalysen - IMvigor210 - Kohorte 1; [Last Updated: 11.06.2018].
80. Roche Pharma AG; Operationalisierung der historischen Vergleiche - Verträglichkeit; [Last Updated: 23.05.2017].
81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO_2017-04-20_iK-2017-08-05.pdf [Zugriff: 28.08.2017]. 2017.
82. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics [online]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> [Zugriff: 10.08.2017]. 2007.
83. Patel, R., Bock, M., Polotti, C. F., Elsamra, S. Pharmacokinetic drug evaluation of atezolizumab for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* 2017; 13(2): 225-232.
84. Inman, B. A., Longo, T. A., Ramalingam, S., Harrison, M. R. Atezolizumab: A PD-L1-Blocking Antibody for Bladder Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23(8): 1886-1890.

85. Inoue, Y., Osman, M., Suda, T., Sugimura, H. PD-L1 copy number gains: A predictive biomarker for PD-1/PD-L1 blockade therapy? *Translational Cancer Research* 2016; 5: S199-S202.
86. Petrylak, D. P., Powles, T., Bellmunt, J., Braiteh, F., Loriot, Y. et al. Atezolizumab (MPDL3280A) Monotherapy for Patients With Metastatic Urothelial Cancer: Long-term Outcomes From a Phase 1 Study. *JAMA oncology* 2018; 4(4): 537-544.
87. Powles, T., Eder, J. P., Fine, G. D., Braiteh, F. S., Loriot, Y. et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014; 515(7528): 558-62.
88. Rosenberg, J. E., Hoffman-Censits, J., Powles, T., van der Heijden, M. S., Balar, A. V. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387(10031): 1909-20.
89. Snyder, A., Nathanson, T., Funt, S. A., Ahuja, A., Buros Novik, J. et al. Contribution of systemic and somatic factors to clinical response and resistance to PD-L1 blockade in urothelial cancer: An exploratory multi-omic analysis. *PLoS Med* 2017; 14(5): e1002309.
90. Stroh, M., Winter, H., Marchand, M., Claret, L., Eppler, S. et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Atezolizumab in Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102(2): 305-312.
91. Auvray, M., Elaidi, R., Ozguroglu, M., Guven, S., Gauthier, H. et al. Prognostic Value of Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Metastatic Urothelial Carcinoma Patients Treated With First-line Chemotherapy: A Large Multicenter Study. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15(3): e469-e476.
92. Baitar, A., De Vos, M., Vandebroek, A., Schrijvers, D. Carboplatin and gemcitabine in patients with advanced and/or metastatic urothelial cancers: A phase II study. *Journal of Geriatric Oncology* 2011; 2(1): 31-35.
93. Bamias, A., Efstathiou, E., Moulopoulos, L., Gika, D., Hamilos, G. et al. The outcome of elderly patients with advanced urothelial carcinoma after platinum-based combination chemotherapy. *Annals of oncology* 2005; 16(2): 307-313.
94. Bamias, A., Moulopoulos, L. A., Koutras, A., Aravantinos, G., Fountzilas, G. et al. The combination of gemcitabine and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced

urothelial carcinoma. A Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2006; 106(2): 297-303.

95. De Santis, M., Bellmunt, J., Mead, G., Kerst, J. M., Leahy, M. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(33): 5634-9.

96. Dogliotti, L., Carteni, G., Siena, S., Bertetto, O., Martoni, A. et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007; 52(1): 134-41.

97. Dudek, A. Z., Larson, T., Keshtgarpour, M., Kumar, P. Dose escalating study of biweekly gemcitabine and carboplatin in patients with advanced cancer. *American journal of clinical oncology* 2007; 30(5): 481-6.

98. Galsky, M. D., Chen, G. J., Oh, W. K., Bellmunt, J., Roth, B. J. et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2012; 23(2): 406-10.

99. Helke, C., May, M., Hoshke, B. [Gemcitabine and carboplatin chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma in regard to patients with impaired renal function]. *Aktuelle Urol* 2006; 37(5): 363-8.

100. Hoffer, L. J., Robitaille, L., Zakarian, R., Melnychuk, D., Kavan, P. et al. High-dose intravenous vitamin C combined with cytotoxic chemotherapy in patients with advanced cancer: a phase I-II clinical trial. *PLoS One* 2015; 10(4): e0120228.

101. Hoshke, B., May, M., Seehafer, M., Helke, C. Our experience with 23 consecutive patients on gemcitabine/carboplatin chemotherapy for treatment of metastasized transitional cell carcinoma of the urothelium. *Int J Urol* 2004; 11(7): 461-6.

102. Hudson, E., Lester, J. F. Gemcitabine and carboplatin in the treatment of transitional cell carcinoma of the urothelium: a single centre experience and review of the literature. *European journal of cancer care* 2010; 19(3): 324-8.

103. Kim, Y. R., Lee, J. L., You, D., Jeong, I. G., Song, C. et al. Gemcitabine plus split-dose cisplatin could be a promising alternative to gemcitabine plus carboplatin for cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76(1): 141-53.
104. Laurent, M., Brureau, L., Demery, M. E., Flechon, A., Thuaut, A. L. et al. Early chemotherapy discontinuation and mortality in older patients with metastatic bladder cancer: The AGEVIM multicenter cohort study. *Urol Oncol* 2017; 35(1): 34 e9-34 e16.
105. Nogue-Aliguer, M., Carles, J., Arrivi, A., Juan, O., Alonso, L. et al. Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: an alternative therapy. *Cancer* 2003; 97(9): 2180-6.
106. Oudard, S., Culine, S., Vano, Y., Goldwasser, F., Theodore, C. et al. Multicentre randomised phase II trial of gemcitabine+platinum, with or without trastuzumab, in advanced or metastatic urothelial carcinoma overexpressing Her2. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2015; 51(1): 45-54.
107. Park, J. H., Lee, S. W., Kim, H. S., Kang, S. G., Ko, Y. H. et al. Combination of gemcitabine and carboplatin as first line treatment in elderly patients or those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71(4): 1033-9.
108. Shannon, C., Crombie, C., Brooks, A., Lau, H., Drummond, M. et al. Carboplatin and gemcitabine in metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: effective treatment of patients with poor prognostic features. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2001; 12(7): 947-52.
109. Sumiyoshi, T., Matsumoto, K., Utsunomiya, N., Segawa, T., Muguruma, K. et al. [Gemcitabine and cisplatin (GC) or gemcitabine and carboplatin (GCarbo) in patients with metastatic urothelial cancer]. *Hinyokika Kyo* 2013; 59(1): 1-6.
110. Xu, N., Zhang, X. C., Xiong, J. P., Fang, W. J., Yu, L. F. et al. A phase II trial of gemcitabine plus carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *BMC Cancer* 2007; 7: 98.
111. Herbst, R. S., Soria, J. C., Kowanetz, M., Fine, G. D., Hamid, O. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014; 515(7528): 563-7.

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	10.10.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [33] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(Tecentriq* or atezolizumab* or MPDL3280a or MPDL p/0 3280a or RG7446 or RG p/0 7446 or ro5541267 or ro p/0 5541267 or "1422185-06-5" or "1380723-44-3" or "52CMI0WC3Y")	483°
S2	MESH.EXACT("Carcinoma, Transitional Cell")	17755*
S3	MESH.EXACT("Urinary Bladder Neoplasms")	50779*
S4	MESH.EXACT("Ureteral Neoplasms")	4494°
S5	MESH.EXACT("Urethral Neoplasms")	2445°
S6	MESH.EXACT("Urologic Neoplasms")	4367°
S7	MESH.EXACT.EXPLODE("Kidney Pelvis") AND MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	2848°
S8	ti,ab((urothel* or urinary or transitional p/0 cell) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumor* or neoplasm* or malignan*))	32308*
S9	ti,ab(bladder n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumor* or neoplasm* or malignan*))	53259*
S10	ti,ab((urethr* or ureter* or renal p/0 pelvis or kidney p/0 pelvis) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumor* or neoplasm* or malignan*))	7995*
S11	ti,ab(UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC)	25294*
S12	s2 or s3 or s4 or s5 or s6 or s7 or s8 or s9 or s10 or s11	107666*
S13	ti,ab((metasta* or dissemin* or spread or nonorgan p/0 confined or non p/0 organ p/0 confined or unresecta* or nonresecta* or non p/0 resecta* or "not resectable" or inoperable or "not operable" or advanced or stage p/3 IV or stage p/3 4 or T4b or mUBC or mTCC or mUC)	1031324*
S14	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasm Metastasis")	188611*
S15	qu("secondary")	149338*
S16	s13 or s14 or s15	1118357*
S17	s1 and s12 and s16	114°
S18	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	469385*
S19	ti,ab,su(randomized)	598309*
S20	ti,ab,su(placebo)	212306*
S21	s18 or s19 or s20	853558*
S22	s17 and s21	9°

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	10.10.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [33] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
<p>* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>		

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	10.10.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [33] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(Tecentriq* or atezolizumab* or MPDL3280a or MPDL p/0 3280a or RG7446 or RG p/0 7446 or ro5541267 or ro p/0 5541267 or "1422185-06-5" or "1380723-44-3" or "52CMI0WC3Y")	2361°
S2	EMB.EXACT("atezolizumab")	2020°
S3	EMB.EXACT("mpdl 3280a")	285°
S4	s1 or s2 or s3	2361°
S5	EMB.EXACT("transitional cell carcinoma")	25671*
S6	EMB.EXACT.EXPLODE("urethra tumor")	2323°
S7	EMB.EXACT.EXPLODE("ureter tumor")	4347°
S8	EMB.EXACT("urinary tract cancer") OR EMB.EXACT("urinary tract tumor") OR EMB.EXACT("urinary tract carcinoma")	7156*
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("bladder cancer") OR EMB.EXACT("bladder tumor")	83798*
S10	EMB.EXACT("kidney pelvis tumor") OR EMB.EXACT("kidney pelvis carcinoma") OR EMB.EXACT("kidney pelvis cancer")	2060°
S11	ti,ab((urothel* or urinary or transitional p/0 cell) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	46458*
S12	ti,ab(bladder n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	75515*
S13	ti,ab((urethr* or ureter* or renal p/0 pelvis or kidney p/0 pelvis) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	11754*
S14	ti,ab(UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC)	48108*
S15	s5 or s6 or s7 or s8 or s9 or s10 or s11 or s12 or s13 or s14	169522*
S16	ti,ab(metasta* or dissemin* or spread or nonorgan p/0 confined or non p/0 organ p/0 confined or unresecta* or nonresecta* or non p/0 resecta* or "not resectable" or inoperable or "not operable" or advanced or stage p/3 IV or stage p/3 4 or T4b or mUBC or mTCC or mUC)	1507433*
S17	EMB.EXACT.EXPLODE("metastasis")	627971*
S18	EMB.EXACT("advanced cancer")	82431*
S19	s16 or s17 or s18	1644528*
S20	s4 and s15 and s19	447°
S21	ti,ab(random*)	1345461*
S22	ti,ab,su(placebo*)	429668*
S23	ti,ab(double p/0 blind*)	196179*

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	10.10.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [33] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S24	s21 or s22 or s23	1600643*
S25	s20 and s24	63°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR: Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Editorials), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Special Collections, Cochrane Clinical Answers (CCAs))	
Suchoberfläche	https://www.cochranelibrary.com/advanced-search	
Datum der Suche	10.10.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Es wurde keine Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	ATEZOLIZUMAB or MPDL3280A or "MPDL 3280A" or RG7446 or "RG 7446" or RO5541267 or "RO 5541267" or "1422185 06 5" or "1380723 44 3" or TECENTRIQ or "52CMI0WC3Y"	272
#2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] this term only	520
#3	MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] this term only	1301
#4	MeSH descriptor: [Ureteral Neoplasms] this term only	23
#5	MeSH descriptor: [Urethral Neoplasms] this term only	14
#6	MeSH descriptor: [Urologic Neoplasms] this term only	60
#7	MeSH descriptor: [Kidney Pelvis] explode all trees	71
#8	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	67500
#9	#7 and #8	0
#10	(urothel* or urinary or transitional cell):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35458
#11	(bladder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10190
#12	(urethr* or ureter* or renal pelvis or kidney pelvis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5551
#13	#10 or #11 or #12	41782
#14	(cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or tumor* or neoplasm* or malignan*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	156065
#15	#13 and #14	7283
#16	(UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4053
#17	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #15 or #16	11068
#18	#1 and #17	45

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Suche nach weiteren Untersuchungen mit Atezolizumab**

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	10.10.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(Tecentriq* or atezolizumab* or MPDL3280a or MPDL p/0 3280a or RG7446 or RG p/0 7446 or ro5541267 or ro p/0 5541267 or "1422185-06-5" or "1380723-44-3" or "52CMI0WC3Y")	483°
S2	MESH.EXACT("Carcinoma, Transitional Cell")	17755*
S3	MESH.EXACT("Urinary Bladder Neoplasms")	50779*
S4	MESH.EXACT("Ureteral Neoplasms")	4494°
S5	MESH.EXACT("Urethral Neoplasms")	2445°
S6	MESH.EXACT("Urologic Neoplasms")	4367°
S7	MESH.EXACT.EXPLODE("Kidney Pelvis") AND MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	2848°
S8	ti,ab((urothel* or urinary or transitional p/0 cell) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	32308*
S9	ti,ab(bladder n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	53259*
S10	ti,ab((urethr* or ureter* or renal p/0 pelvis or kidney p/0 pelvis) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	7995*
S11	ti,ab(UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC)	25294*
S12	s2 or s3 or s4 or s5 or s6 or s7 or s8 or s9 or s10 or s11	107666*
S13	ti,ab((metasta* or dissemin* or spread or nonorgan p/0 confined or non p/0 organ p/0 confined or unresecta* or nonresecta* or non p/0 resecta* or "not resectable" or inoperable or "not operable" or advanced or stage p/3 IV or stage p/3 4 or T4b or mUBC or mTCC or mUC)	1031324*
S14	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasm Metastasis")	188611*
S15	qu("secondary")	149338*
S16	s13 or s14 or s15	1118357*
S17	s1 and s12 and s16	114°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	10.10.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(Tecentriq* or atezolizumab* or MPDL3280a or MPDL p/0 3280a or RG7446 or RG p/0 7446 or ro5541267 or ro p/0 5541267 or "1422185-06-5" or "1380723-44-3" or "52CMI0WC3Y")	2361°
S2	EMB.EXACT("atezolizumab")	2020°
S3	EMB.EXACT("mpdl 3280a")	285°
S4	s1 or s2 or s3	2361°
S5	EMB.EXACT("transitional cell carcinoma")	25671*
S6	EMB.EXACT.EXPLODE("urethra tumor")	2323°
S7	EMB.EXACT.EXPLODE("ureter tumor")	4347°
S8	EMB.EXACT("urinary tract cancer") OR EMB.EXACT("urinary tract tumor") OR EMB.EXACT("urinary tract carcinoma")	7156*
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("bladder cancer") OR EMB.EXACT("bladder tumor")	83798*
S10	EMB.EXACT("kidney pelvis tumor") OR EMB.EXACT("kidney pelvis carcinoma") OR EMB.EXACT("kidney pelvis cancer")	2060°
S11	ti,ab((urothel* or urinary or transitional p/0 cell) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	46458*
S12	ti,ab(bladder n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	75515*
S13	ti,ab((urethr* or ureter* or renal p/0 pelvis or kidney p/0 pelvis) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	11754*
S14	ti,ab(UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC)	48108*
S15	s5 or s6 or s7 or s8 or s9 or s10 or s11 or s12 or s13 or s14	169522*
S16	ti,ab((metasta* or dissemin* or spread or nonorgan p/0 confined or non p/0 organ p/0 confined or unresecta* or nonresecta* or non p/0 resecta* or "not resectable" or inoperable or "not operable" or advanced or stage p/3 IV or stage p/3 4 or T4b or mUBC or mTCC or mUC)	1507433*
S17	EMB.EXACT.EXPLODE("metastasis")	627971*
S18	EMB.EXACT("advanced cancer")	82431*
S19	s16 or s17 or s18	1644528*
S20	s4 and s15 and s19	447°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR: Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Editorials), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Special Collections, Cochrane Clinical Answers)	
Suchoberfläche	https://www.cochranelibrary.com/advanced-search	
Datum der Suche	10.10.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Es wurde keine Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	ATEZOLIZUMAB or MPDL3280A or "MPDL 3280A" or RG7446 or "RG 7446" or RO5541267 or "RO 5541267" or "1422185 06 5" or "1380723 44 3" or TECENTRIQ or "52CMI0WC3Y"	272
#2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] this term only	520
#3	MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] this term only	1301
#4	MeSH descriptor: [Ureteral Neoplasms] this term only	23
#5	MeSH descriptor: [Urethral Neoplasms] this term only	14
#6	MeSH descriptor: [Urologic Neoplasms] this term only	60
#7	MeSH descriptor: [Kidney Pelvis] explode all trees	71
#8	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	67500
#9	#7 and #8	0
#10	(urothel* or urinary or transitional cell):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35458
#11	(bladder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10190
#12	(urethr* or ureter* or renal pelvis or kidney pelvis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5551
#13	#10 or #11 or #12	41782
#14	(cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or tumor* or neoplasm* or malignan*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	156065
#15	#13 and #14	7283
#16	(UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4053
#17	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #15 or #16	11068
#18	#1 and #17	45

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	10.10.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(carboplat* or paraplatin* or *carb* n/5 *platin* or CBDCA or "41575-94-4" or BG3F62OND5)	19707*
S2	MESH.EXACT("Carboplatin")	10855*
S3	s1 or s2	19707*
S4	all(gemcitabin* or gemzar* or DFDC or dFdCyd or *difluorodeoxycytidin* or *difluoro p/4 deoxycytidin* or *deoxy p/4 difluorocytidin* or "95058-81-4" or B76N6SBZ8R or "122111-03-9" or U347PV74IL)	15115*
S5	MESH.EXACT("Deoxycytidine -- analogs & derivatives")	14773*
S6	s4 or s5	19842*
S7	ti,ab((carbo AND gem) or gemcarbo or carbogem)	11°
S8	s3 and s6	1623°
S9	s7 or s8	1624°
S10	MESH.EXACT("Carcinoma, Transitional Cell")	17755*
S11	MESH.EXACT("Urinary Bladder Neoplasms")	50779*
S12	MESH.EXACT("Ureteral Neoplasms")	4494°
S13	MESH.EXACT("Urethral Neoplasms")	2445°
S14	MESH.EXACT("Urologic Neoplasms")	4367°
S15	MESH.EXACT.EXPLODE("Kidney Pelvis") AND MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	2848°
S16	ti,ab((urothel* or urinary or transitional p/0 cell) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	32308*
S17	ti,ab(bladder n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	53259*
S18	ti,ab((urethr* or ureter* or renal p/0 pelvis or kidney p/0 pelvis) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	7995*
S19	ti,ab(UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC)	25294*
S20	s10 or s11 or s12 or s13 or s14 or s15 or s16 or s17 or s18 or s19	107666*
S21	ti,ab((metasta* or dissemin* or spread or nonorgan p/0 confined or non p/0 organ p/0 confined or unresecta* or nonresecta* or non p/0 resecta* or "not resectable" or inoperable or "not operable" or advanced or stage p/3 IV or stage p/3 4 or T4b or mUBC or mTCC or mUC)	1031324*
S22	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasm Metastasis")	188611*
S23	qu("secondary")	149338*

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	10.10.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S24	s21 or s22 or s23	1118357*
S25	s9 and s20 and s24	186°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	10.10.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(carboplat* or paraplatin* or *carb* n/5 *platin* or CBDCA or "41575-94-4" or BG3F62OND5)	68352*
S2	EMB.EXACT("carboplatin")	61587*
S3	s1 or s2	68352*
S4	all(gemcitabin* or gemzar* or DFDC or dFdCyd or *difluorodeoxycytidin* or *difluoro p/4 deoxycytidin* or *deoxy p/4 difluorocytidin* or "95058-81-4" or B76N6SBZ8R or "122111-03-9" or U347PV74IL)	51214*
S5	EMB.EXACT("gemcitabine")	49753*
S6	s4 or s5	51214*
S7	s3 and s6	13963*
S8	ti,ab((carbo AND gem) or gemcarbo or carbogem)	47°
S9	s7 or s8	13977*
S10	EMB.EXACT("transitional cell carcinoma")	25671*
S11	EMB.EXACT.EXPLODE("urethra tumor")	2323°
S12	EMB.EXACT.EXPLODE("ureter tumor")	4347°
S13	EMB.EXACT("urinary tract cancer") OR EMB.EXACT("urinary tract tumor") OR EMB.EXACT("urinary tract carcinoma")	7156*
S14	EMB.EXACT.EXPLODE("bladder cancer") OR EMB.EXACT("bladder tumor")	83798*
S15	EMB.EXACT("kidney pelvis tumor") OR EMB.EXACT("kidney pelvis carcinoma") OR EMB.EXACT("kidney pelvis cancer")	2060°
S16	ti,ab((urothel* or urinary or transitional p/0 cell) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	46458*

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	10.10.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S17	ti,ab(bladder n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	75515*
S18	ti,ab((urethr* or ureter* or renal p/0 pelvis or kidney p/0 pelvis) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	11754*
S19	ti,ab(UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC)	48108*
S20	s10 or s11 or s12 or s13 or s14 or s15 or s16 or s17 or s18 or s19	169522*
S21	ti,ab((metasta* or dissemin* or spread or nonorgan p/0 confined or non p/0 organ p/0 confined or unresecta* or nonresecta* or non p/0 resecta* or "not resectable" or inoperable or "not operable" or advanced or stage p/3 IV or stage p/3 4 or T4b or mUBC or mTCC or mUC)	1507433*
S22	EMB.EXACT.EXPLODE("metastasis")	627971*
S23	EMB.EXACT("advanced cancer")	82431*
S24	s21 or s22 or s23	1644528*
S25	s9 and s20 and s24	1030°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR: Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Editorials), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Special Collections, Cochrane Clinical Answers)	
Suchoberfläche	https://www.cochranelibrary.com/advanced-search	
Datum der Suche	10.10.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Es wurde keine Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	carboplat* or paraplatin* or CBDCA or "41575-94-4" or BG3F62OND5	5120
#2	carbo* and platin*	1129
#3	MeSH descriptor: [Carboplatin] this term only	1878
#4	#1 or #2 or #3	5176
#5	gemcitabin* or gemzar* or DFDC or dFdCyd or "95058-81-4" or B76N6SBZ8R or "122111-03-9" or U347PV74IL	4036
#6	MeSH descriptor: [Deoxycytidine] this term only and with qualifier(s): [analog & derivatives - AA]	212
#7	#5 or #6	4146
#8	#4 and #7	839
#9	carbo and gem	18
#10	gemcarbo or carbogem	8
#11	#8 or #9 or #10	843
#12	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] this term only	520
#13	MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] this term only	1301
#14	MeSH descriptor: [Ureteral Neoplasms] this term only	23
#15	MeSH descriptor: [Urethral Neoplasms] this term only	14
#16	MeSH descriptor: [Urologic Neoplasms] this term only	60
#17	MeSH descriptor: [Kidney Pelvis] explode all trees	71
#18	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	67500
#19	#17 and #18	0
#20	(urothel* or urinary or transitional cell or bladder or urethr* or ureter* or renal pelvis or kidney pelvis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41782
#21	(cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or tumo* or neoplasm* or malignan*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	156065
#22	#20 and #21	7283
#23	(UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4053
#24	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #22 or #23	11068
#25	#11 and #24	86

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home	
Datum der Suche	18.10.2018	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]*	Treffer
1	Tecentriq	292
2	atezolizumab	292
3	RG7446	292
4	RG-7446	292
5	MPDL3280a	292
6	MPDL-3280a	292
7	Tecentriq OR atezolizumab OR RG7446 OR RG-7446 OR MPDL3280a OR MPDL-3280a	292
8	Ro5541267	47
9	Ro-5541267	47
10	Ro5541267 OR Ro-5541267	47
11	1380723-44-3	0
12	Tecentriq OR Ro5541267	292
*Suche im Feld „Other Terms“. **Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 12 exportiert. Die anderen Suchschritte dienen zur Abklärung der finalen Strategie.		

Studienregister:	ICTRP	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	23.10.2018	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
1	Tecentriq	36
2	atezolizumab	308
3	RG7446	1
4	RG-7446	0
5	MPDL3280a	103
6	MPDL-3280a	1
7	Ro5541267	36
8	Ro-5541267	1
9	1380723-44-3	12
10	Tecentriq OR atezolizumab OR RG7446 OR MPDL3280a OR MPDL-3280a OR Ro5541267 OR Ro-5541267 OR 1380723-44-3	331
* Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 10 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Studienregister:	EU clinical trials register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	22.10.2018	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
1	Tecentriq	58
2	atezolizumab	99
3	RG7446	1
4	RG-7446	0
5	MPDL3280a	71
6	MPDL-3280a	0
7	Ro5541267	72
8	Ro-5541267	1
9	1380723-44-3	21
10	Tecentriq OR atezolizumab OR RG7446 OR MPDL3280a OR Ro5541267 OR 1380723-44-3	102*
* Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 10 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Studienregister:	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen		
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
Datum der Suche	23.10.2018		
Suchstrategie			
#	Suchbegriffe	Felder	Treffer
1	(FT=?Tecentriq? OR (MEDPROD:MPCODE=?"Tecentriq"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Tecentriq"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Tecentriq"?)) OR (ASUINN=?"Tecentriq"? OR ASUSUPPCODE=?"Tecentriq"? OR ASUODESCNAME=?"Tecentriq"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	31
2	(FT=?atezolizumab? OR (MEDPROD:MPCODE=?"atezolizumab"? OR MEDPROD:MPNAME=?"atezolizumab"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"atezolizumab"?)) OR (ASUINN=?"atezolizumab"? OR ASUSUPPCODE=?"atezolizumab"? OR ASUODESCNAME=?"atezolizumab"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	48*
3	(FT=?RG7446? OR (MEDPROD:MPCODE=?"RG7446"? OR MEDPROD:MPNAME=?"RG7446"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"RG7446"?)) OR (ASUINN=?"RG7446"? OR ASUSUPPCODE=?"RG7446"? OR ASUODESCNAME=?"RG7446"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	0
4	(FT=?RG-7446? OR (MEDPROD:MPCODE=?"RG-7446"? OR MEDPROD:MPNAME=?"RG-7446"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"RG-7446"?)) OR (ASUINN=?"RG-7446"? OR ASUSUPPCODE=?"RG-7446"? OR ASUODESCNAME=?"RG-7446"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	0
5	(FT=?MPDL3280a? OR (MEDPROD:MPCODE=?"MPDL3280a"? OR MEDPROD:MPNAME=?"MPDL3280a"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"MPDL3280a"?)) OR (ASUINN=?"MPDL3280a"? OR ASUSUPPCODE=?"MPDL3280a"? OR ASUODESCNAME=?"MPDL3280a"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	42*
6	(FT=?MPDL-3280a? OR (MEDPROD:MPCODE=?"MPDL-3280a"? OR MEDPROD:MPNAME=?"MPDL-3280a"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"MPDL-3280a"?)) OR (ASUINN=?"MPDL-3280a"? OR ASUSUPPCODE=?"MPDL-3280a"? OR ASUODESCNAME=?"MPDL-3280a"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	0
7	(FT=?Ro5541267? OR (MEDPROD:MPCODE=?"Ro5541267"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Ro5541267"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Ro5541267"?)) OR (ASUINN=?"Ro5541267"? OR ASUSUPPCODE=?"Ro5541267"? OR ASUODESCNAME=?"Ro5541267"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	47*
8	(FT=?Ro-5541267? OR (MEDPROD:MPCODE=?"Ro-5541267"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Ro-5541267"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Ro-5541267"?)) OR (ASUINN=?"Ro-5541267"? OR ASUSUPPCODE=?"Ro-5541267"? OR ASUODESCNAME=?"Ro-5541267"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	0
9	ASUCASNR=?"1380723-44-3"?	[CAS number]	8
Anzahl Treffer gesamt			51*
* Die Ergebnisse für jede einzelne Strategie wurden jeweils einzeln exportiert und anschließend um Duplikate bereinigt (Anzahl Treffer gesamt)			

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen***Suche nach weiteren Untersuchungen mit Atezolizumab***

Da die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern nach RCT mit Atezolizumab keine speziellen Filter oder Suchbegriffe für RCT enthalten, wurden diese auch für die Suche nach weiteren Untersuchungen verwendet. Die Selektion erfolgte jedoch getrennt und nach anderen Kriterien als bei der Suche nach RCT. Siehe daher Anhang 4-B1 für die Suchstrategie.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem

Studienregister:	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	<u>https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home</u>	
Datum der Suche	18.10.2018	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
1	(urothelium OR urothelial OR urinary OR transitional cell OR bladder OR ureter OR urethra OR pelvis OR UBC OR TCC OR UC) AND (gemcitabine OR gemcitabin OR gemzar OR dFdCyd OR DFDC)	272
Die Begriffe "ureteral" und "uretric" bzw. "urethral" werden in clinicaltrials.gov den Begriffen "ureter" bzw. "urethra" zugeordnet und automatisch mit gesucht. Aus diesem Grund wurden sie nicht in die Strategie aufgenommen.		

Studienregister:	ICTRP	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	22.10.2018	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
1	gemcitabin* AND urothel* OR gemcitabin* AND urinary OR gemcitabin* AND transitional cell OR gemcitabin* AND bladder OR gemcitabin* AND uret* OR gemcitabin* AND pelvis OR gemcitabin* AND UBC OR gemcitabin* AND TCC OR gemcitabin* AND UC	358 records für 268 Studien
2	gemzar AND urothel* OR gemzar AND urinary OR gemzar AND transitional cell OR gemzar AND bladder OR gemzar AND uret* OR gemzar AND pelvis OR gemzar AND UBC OR gemzar AND TCC OR gemzar AND UC	26 records für 14 Studien*
3	dFdCyd AND urothel* OR dFdCyd AND urinary OR dFdCyd AND transitional cell OR dFdCyd AND bladder OR dFdCyd AND uret* OR dFdCyd AND pelvis OR dFdCyd AND UBC OR dFdCyd AND TCC OR dFdCyd AND UC	355 records für 266 Studien*
4	DFDC AND urothel* OR DFDC AND urinary OR DFDC AND transitional cell OR DFDC AND bladder OR DFDC AND uret* OR DFDC AND pelvis OR DFDC AND UBC OR DFDC AND TCC OR DFDC AND UC	355 records für 266 Studien*
Anzahl Treffer gesamt		268 Studien*
* Es wurden vier einzelne Recherchen durchgeführt und die Resultate exportiert. Anschließend wurden die Duplikate bereinigt (Anzahl Treffer gesamt)		

Studienregister:	EU clinical trials register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	18.10.2018	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
1	(urothel* OR urinary OR "transitional cell" OR bladder OR uret* OR pelvis OR UBC OR TCC OR UC) AND (gemcitabin* OR gemzar OR DFDC)	94
Eine Suche nach dem Begriff dFdCyd erbrachte keine Treffer in EU-CTR, aus diesem Grund wurde der Begriff in der finalen Suche nicht verwendet.		

Studienregister:	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen		
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
Datum der Suche	18.10.2018		
Suchstrategie			
#	Suchbegriffe	Felder	Treffer
1	(((((((FT=?urothel? OR FT=?urinary?) OR FT=?bladder?) OR FT=?uret?) OR FT=?pelvis?) OR FT=TCC?) OR FT=UBC?) OR FT=UC?) AND FT=?gemcitabin?	[Textfelder]	27*
2	(((((((FT=?urothel? OR FT=?urinary?) OR FT=?bladder?) OR FT=?uret?) OR FT=?pelvis?) OR FT=TCC?) OR FT=UBC?) OR FT=UC?) AND (ASUINN=?"gemcitabin"? OR ASUSUPPCODE=?"gemcitabin"? OR ASUODESCNAME=?"gemcitabin"?)	Indikation: [Textfelder] Substanz: [Active Substance]	20*
3	(((((((FT=?urothel? OR FT=?urinary?) OR FT=?bladder?) OR FT=?uret?) OR FT=?pelvis?) OR FT=TCC?) OR FT=UBC?) OR FT=UC?) AND (MEDPROD:MPCODE=?"gemcitabin"? OR MEDPROD:MPNAME=?"gemcitabin"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRANAM=?"gemcitabin"?)	Indikation: [Textfelder] Substanz: [Product name/code]	12*
4	(((((((FT=?urothel? OR FT=?urinary?) OR FT=?bladder?) OR FT=?uret?) OR FT=?pelvis?) OR FT=TCC?) OR FT=UBC?) OR FT=UC?) AND FT=?Gemzar?	[Textfelder]	0
5	(((((((FT=?urothel? OR FT=?urinary?) OR FT=?bladder?) OR FT=?uret?) OR FT=?pelvis?) OR FT=TCC?) OR FT=UBC?) OR FT=UC?) AND (ASUINN=?"Gemzar"? OR ASUSUPPCODE=?"Gemzar"? OR ASUODESCNAME=?"Gemzar"?)	Indikation: [Textfelder] Substanz: [Active Substance]	2*
6	(((((((FT=?urothel? OR FT=?urinary?) OR FT=?bladder?) OR FT=?uret?) OR FT=?pelvis?) OR FT=TCC?) OR FT=UBC?) OR FT=UC?) AND (MEDPROD:MPCODE=?"Gemzar"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Gemzar"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRANAM=?"Gemzar"?)	Indikation: [Textfelder] Substanz: [Product name/code]	8*
7	(((((((FT=?urothel? OR FT=?urinary?) OR FT=?bladder?) OR FT=?uret?) OR FT=?pelvis?) OR FT=TCC?) OR FT=UBC?) OR FT=UC?) AND FT=?DFDC?	[Textfelder]	0
8	(((((((FT=?urothel? OR FT=?urinary?) OR FT=?bladder?) OR FT=?uret?) OR FT=?pelvis?) OR FT=TCC?) OR FT=UBC?) OR FT=UC?) AND (ASUINN=?"DFDC"? OR ASUSUPPCODE=?"DFDC"? OR ASUODESCNAME=?"DFDC"?)	Indikation: [Textfelder] Substanz: [Active Substance]	0
9	(((((((FT=?urothel? OR FT=?urinary?) OR FT=?bladder?) OR FT=?uret?) OR FT=?pelvis?) OR FT=TCC?) OR FT=UBC?) OR FT=UC?) AND (MEDPROD:MPCODE=?"DFDC"? OR MEDPROD:MPNAME=?"DFDC"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRANAM=?"DFDC"?)	Indikation: [Textfelder] Substanz: [Product name/code]	0
10	(((((((FT=?urothel? OR FT=?urinary?) OR FT=?bladder?) OR FT=?uret?) OR FT=?pelvis?) OR FT=TCC?) OR FT=UBC?) OR FT=UC?) AND ASUCASNR=?"95058-81-4"?)	Indikation: [Textfelder] Substanz: [CAS number]	8*
Anzahl Treffer gesamt			33*

Studienregister:	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen		
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
Datum der Suche	18.10.2018		
Suchstrategie			
#	Suchbegriffe	Felder	Treffer
<p>Eine Suche nach dem Begriff dFdCyd erbrachte keine Treffer in PharmNet.Bund, aus diesem Grund wurde der Begriff nicht mehr zusätzlich in Verbindung mit der Indikation gesucht.</p> <p>* Die Ergebnisse für jede einzelne Strategie wurden jeweils einzeln exportiert und anschließend um Duplikate bereinigt (Anzahl Treffer gesamt)</p>			

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Autor	Jahr	Ausschlussgrund	Begründung	Quelle
Patel	2017	A6	Review	[83]

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Atezolizumab

Autor	Jahr	Ausschlussgrund	Begründung	Quelle
Inman	2017	A5	Review	[84]
Inoue	2016	A5	Kommentar	[85]
Patel	2017	A5	Review	[83]
Petrylak	2018	A1	Falsche Population	[86]
Powles	2014	A1	Falsche Population	[87]
Rosenberg	2016	A1	Falsche Behandlungslinie	[88]
Snyder	2017	A5	Review	[89]
Stroh	2016	A3	Pharmakokinetik Studie	[90]

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem

Liste der ausgeschlossenen Studien - bibliographische Literaturrecherche für die Recherche für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich

Autor	Jahr	Ausschlussgrund	Begründung	Quelle
Auvray	2017	A3	Keine ausreichende Angabe zu relevanten Endpunkten	[91]
Baitar	2011	Nicht E1	Population nicht eindeutig Cisplatin ungeeignet	[92]
Bamias	2005	A4	Retrospektive Studie	[93]
Bamias	2006	Nicht E1	Population nicht eindeutig Cisplatin ungeeignet	[94]
De Santis	2009	A5	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen	[95]
Dogliotti	2007	Nicht E1	Population nicht eindeutig Cisplatin ungeeignet	[96]
Dudek	2007	Nicht E1	Population nicht eindeutig Cisplatin ungeeignet, keine ausreichende Angabe zur Population	[97]
Galsky	2012	A5	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen (Meta-Analyse mit u.a. einer bereits ausgeschlossenen Studie)	[98]
Helke	2006	Nicht E1	Population nicht eindeutig Cisplatin ungeeignet	[99]
Hoffer	2015	A1	Unterschiedliche Tumorentität	[100]
Hoschke	2004	A5	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen	[101]
Hudson	2010	A4	Retrospektive Studie	[102]
Kim	2015	A4	Retrospektive Studie	[103]
Laurent	2017	A3	Keine ausreichende Angabe zu relevanten Endpunkten	[104]
Nogué-Aliguer	2003	Nicht E1	Population nicht eindeutig Cisplatin ungeeignet	[105]
Oudard	2015	A1	Nur HER- positive Population	[106]
Park	2013	A4	Retrospektive Studie	[107]
Shannon	2001	Nicht E1	Population nicht eindeutig Cisplatin ungeeignet	[108]
Sumiyoshi	2013	A6	Volltext in Japanisch	[109]
Xu	2007	Nicht E1	Population nicht eindeutig Cisplatin ungeeignet	[110]

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl (Anhang 4-B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	292	292	0
WHO ICTRP	331	331	0
EU-CTR	102	102	0
PharmNet.Bund	51	51	0
Summe	$\Sigma = 776$	$\Sigma = 776$	$\Sigma = 0$

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT00729664	ClinicalTrials.gov, Bristol-Myers Squibb. Multiple Ascending Dose (MDX1105-01): NCT00729664, CA210-001 MDX1105-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729664 . Last Update: September 7, 2015	A1
2	NCT01375842	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PDL1] Antibody) to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT01375842, PCD4989g 2011-001422-23 GO27831. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375842 . Last Update: September 18, 2018	A1
3	NCT01455103	ClinicalTrials.gov, Bristol-Myers Squibb. Phase 1 Biomarker Study of Anti-PDL-1 in Advanced Melanoma: NCT01455103, CA210-002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455103 . Last Update: December 13, 2011	A1
4	NCT01633970	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT01633970, GP28328 2012-001422-10. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01633970 . Last Update: September 25, 2018	A1
5	NCT01656642	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Vemurafenib or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma: NCT01656642, GP28384 2012-002738-35. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01656642 . Last Update: October 9, 2018	A1
6	NCT01688206	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Vanucizumab (RO5520985) Alone or in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT01688206, BP28179 2011-005877-22 RG7221. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688206 . Last Update: October 5, 2018	A1
7	NCT01846416	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [FIR]: NCT01846416, GO28625 2013-000177-69. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01846416 . Last Update: April 11, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
8	NCT01898117	ClinicalTrials.gov, The Netherlands Cancer Institute Borstkanker Onderzoek Groep Roche Pharma AG. Triple-B Study; Carboplatin-cyclophosphamide Versus Paclitaxel With or Without Atezolizumab as First-line Treatment in Advanced Triple Negative Breast Cancer: NCT01898117, M13TNB 2013-001484-23 NL44403.031.13. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898117 . Last Update: September 28, 2018	A1
9	NCT01903993	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum Therapy - "POPLAR": NCT01903993, GO28753 2013-001142-34. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903993 . Last Update: July 24, 2018	A1
10	NCT01984242	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) as Monotherapy or in Combination With Bevacizumab (Avastin®) Compared to Sunitinib (Sutent®) in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT01984242, WO29074 2013-003167-58. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984242 . Last Update: August 20, 2018	A1
11	NCT01988896	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study of Atezolizumab in Combination With Cobimetinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT01988896, GP28363 2013-003329-27. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988896 . Last Update: October 2, 2018	A1
12	NCT02008227	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum-Containing Therapy: NCT02008227, GO28915 2013-003331-30. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008227 . Last Update: September 19, 2018	A1
13	NCT02013219	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT02013219, WP29158 2013-004382-13. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013219 . Last Update: September 5, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
14	NCT02031458	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death - Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02031458, GO28754 2013-003330-32. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031458 . Last Update: August 1, 2018	A1
15	NCT02091141	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. My Pathway: A Study Evaluating Herceptin/Perjeta, Tarceva, Zelboraf/Cotellic, Erivedge, Alecensa, and Tecentriq Treatment Targeted Against Certain Molecular Alterations in Participants With Advanced Solid Tumors: NCT02091141, ML28897 PRO 02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091141 . Last Update: October 4, 2018	A1
16	NCT02108652	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 2): NCT02108652, GO29293 (Cohort 2) IMvigor 210 2013-005486-39. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108652 . Last Update: September 12, 2018	A1
17	NCT02117167	ClinicalTrials.gov, UNICANCER IFCT Fondation ARC AstraZeneca. SAFIRO2_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients: NCT02117167, UC-0105/1305 / IFCT 1301 2013-001653-27. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117167 . Last Update: October 5, 2018	A1
18	NCT02174172	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Assess the Safety and Tolerability of Atezolizumab in Combination With Other Immune-Modulating Therapies in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT02174172, GO29322 2014-000812-33. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02174172 . Last Update: August 20, 2018	A1
19	NCT02220842	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Obinutuzumab or Tazemetostat in Participants With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma: NCT02220842, GO29383 2014-001812-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220842 . Last Update: August 7, 2018	A1
20	NCT02291289	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Biomarker-Driven Therapy in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): NCT02291289, MO29112 2014-001017-61. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02291289 . Last Update: August 23, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
21	NCT02298153	ClinicalTrials.gov, Incyte Corporation Hoffmann-La Roche Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Epcadostat (INCB024360) in Subjects With Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Previously Treated Stage IV Urothelial Carcinoma (ECHO-110): NCT02298153, INCB 24360-110 / ECHO-110. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298153 . Last Update: December 11, 2017	A1
22	NCT02299999	ClinicalTrials.gov, UNICANCER Fondation ARC AstraZeneca. SAFIRO2_Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer: NCT02299999, UC-0105/1304 2013-001652-36. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299999 . Last Update: October 1, 2018	A1
23	NCT02302807	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer [IMvigor211]: NCT02302807, GO29294 2014-003231-19. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302807 . Last Update: September 18, 2018	A1
24	NCT02304393	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Selicrelumab (RO7009789) in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors: NCT02304393, BP29392 2014-002835-32. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304393 . Last Update: August 1, 2018	A5
25	NCT02311361	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute National Institutes of Health Clinical Center. Immune Checkpoint Inhibition (Tremelimumab and/or MEDI4736) in Combination With Radiation Therapy in Patients With Unresectable Pancreatic Cancer: NCT02311361, 150027 15-C-0027. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311361 . Last Update: September 12, 2018	A1
26	NCT02314481	ClinicalTrials.gov, University College, London Hoffmann-La Roche. Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratumour Heterogeneity: NCT02314481, 14/0274. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314481 . Last Update: May 18, 2017	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
27	NCT02322814	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. 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: NCT02322814, WO29479 2014-002230-32. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02322814 . Last Update: July 27, 2018	A1
28	NCT02323191	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Emactuzumab and Atezolizumab Administered in Combination in Participants With Advanced Solid Tumors: NCT02323191, BP29428 2014-002428-29 RG7155. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323191 . Last Update: September 27, 2018	A5
29	NCT02350673	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Intravenous (IV) Cergutuzumab Amunaleukin and Atezolizumab in Combination in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors: NCT02350673, BP29435 2014-000948-14. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02350673 . Last Update: September 27, 2018	A1
30	NCT02366143	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus (+) Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT02366143, GO29436 2014-003207-30. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366143 . Last Update: September 18, 2018	A1
31	NCT02367781	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus (+) Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin+Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT02367781, GO29537 2014-003206-32. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367781 . Last Update: September 5, 2018	A1
32	NCT02367794	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin + Paclitaxel or Carboplatin + Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower131]: NCT02367794, GO29437 2014-003208-59. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367794 . Last Update: September 19, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
33	NCT02400814	ClinicalTrials.gov, University of California, Davis National Cancer Institute Genentech, Inc. MPDL3280A and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Non-small Cell Lung Cancer: NCT02400814, 685389 UCDCC#251 ML29551 P30CA093373 NCI-2014-02629. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400814 . Last Update: March 2, 2018	A1
34	NCT02403271	ClinicalTrials.gov, Pharmacyclics LLC. A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors: NCT02403271, PCYC-1135-CA. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403271 . Last Update: September 8, 2017	A1
35	NCT02409342	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) + (Pemetrexed or Gemcitabine) in Participants With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower110]: NCT02409342, GO29431 2014-003083-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409342 . Last Update: August 1, 2018	A1
36	NCT02409355	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With Gemcitabine Plus (+) Cisplatin or Carboplatin for PD-L1-Selected Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower111): NCT02409355, GO29432 2014-003106-33. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409355 . Last Update: October 2, 2018	A1
37	NCT02410512	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of MOXR0916 and Atezolizumab (Also Known as MPDL3280A or Anti-PD-L1) in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT02410512, GO29674 2015-000516-18. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02410512 . Last Update: August 20, 2018	A1
38	NCT02420821	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT02420821, WO29637 2014-004684-20. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420821 . Last Update: October 3, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
39	NCT02425891	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel for Participants With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion130): NCT02425891, WO29522 2014-005490-37. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425891 . Last Update: September 25, 2018	A1
40	NCT02431208	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Participants With Multiple Myeloma (MM): NCT02431208, GO29695. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431208 . Last Update: October 9, 2018	A1
41	NCT02450331	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Versus Observation as Adjuvant Therapy in Participants With High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma (UC) After Surgical Resection: NCT02450331, WO29636 2014-005603-25. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450331 . Last Update: October 2, 2018	A1
42	NCT02451423	ClinicalTrials.gov, University of California SF. Neoadjuvant Atezolizumab in Localized Bladder Cancer: NCT02451423, 14524. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451423 . Last Update: June 26, 2018	A1
43	NCT02453984	ClinicalTrials.gov, University Medical Center Groningen. MPDL3280A-imaging-IST-UMCG: NCT02453984, MPDL3280A-img-042015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453984 . Last Update: June 18, 2018	A1
44	NCT02458638	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors: NCT02458638, MO29518 2015-000269-30. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02458638 . Last Update: October 2, 2018	A1
45	NCT02463994	ClinicalTrials.gov, University of Michigan Cancer Center University of Washington. A Pilot Study of MPDL3280A and HIGRT in Metastatic NSCLC: NCT02463994, UMCC 2015.005 HUM00100387. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02463994 . Last Update: March 7, 2018	A1
46	NCT02471846	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study of GDC-0919 and Atezolizumab Combination Treatment in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT02471846, GO29779 2015-001741-88. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471846 . Last Update: July 30, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
47	NCT02478099	ClinicalTrials.gov, University Medical Center Groningen. MPDL3280A-treatment-IST-UMCG: NCT02478099, ML29755. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478099 . Last Update: June 15, 2018	A1
48	NCT02486718	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer [IMpower010]: NCT02486718, GO29527 2014-003205-15. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486718 . Last Update: October 10, 2018	A1
49	NCT02495636	ClinicalTrials.gov, Yale University. Phase 2 Study of MPDL3280A Combined With CDX-1401 in NY-ESO 1 (+) IIIB, IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02495636, 1501015233. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02495636 . Last Update: June 22, 2017	A1
50	NCT02500407	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Safety and Pharmacokinetic Study of BTCT4465A (Mosunetuzumab) as a Single Agent and Combined With Atezolizumab in Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02500407, GO29781. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500407 . Last Update: September 11, 2018	A1
51	NCT02508870	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Administered Alone or in Combination With Azacitidine in Participants With Myelodysplastic Syndromes: NCT02508870, GO29754. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508870 . Last Update: September 25, 2018	A1
52	NCT02523469	ClinicalTrials.gov, Medical University of South Carolina Altor BioScience. ALT-803 Plus Nivolumab in Patients With Pretreated, Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02523469, 102323. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523469 . Last Update: June 18, 2018	A1
53	NCT02525757	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Genentech, Inc. MPDL3280A With Chemoradiation for Lung Cancer: NCT02525757, 2014-0722 NCI-2015-01543. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02525757 . Last Update: April 19, 2018	A1
54	NCT02530489	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Genentech, Inc. Triple-Negative First-Line Study: Neoadjuvant Trial of Nab-Paclitaxel and MPDL3280A, a Pdl-1 Inhibitor in Patients With Triple Negative Breast Cancer: NCT02530489, 2014-1043 NCI-2015-01537. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530489 . Last Update: September 14, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
55	NCT02541604	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Preliminary Efficacy of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) in Pediatric and Young Adult Participants With Solid Tumors: NCT02541604, GO29664 2014-004697-41. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541604 . Last Update: August 7, 2018	A1
56	NCT02543645	ClinicalTrials.gov, Celldex Therapeutics Genentech, Inc. A Study of Varlilumab and Atezolizumab in Patients With Advanced Cancer: NCT02543645, CDX1127-06. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543645 . Last Update: April 30, 2018	A1
57	NCT02589717	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. An Expanded Access Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy: NCT02589717, ML29725. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589717 . Last Update: November 2, 2016	A1
58	NCT02594384	ClinicalTrials.gov, Lam Therapeutics Inc. A Phase I Dose Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of LAM-002A In Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma (LAM-002A/NHL): NCT02594384, LAM-002A-NHL-CLN01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594384 . Last Update: June 8, 2018	A1
59	NCT02596971	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Either Obinutuzumab Plus Bendamustine or Obinutuzumab Plus (+) Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) in Participants With Follicular Lymphoma (FL) or Rituximab + CHOP in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02596971, BO29563 2015-001364-19. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596971 . Last Update: August 1, 2018	A1
60	NCT02599454	ClinicalTrials.gov, University of California, Davis Genentech, Inc. Atezolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer: NCT02599454, 774542 UCDCC#258 ML29955 NCI-2015-01796. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599454 . Last Update: March 2, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
61	NCT02605915	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab Combination Treatments in Participants With HER2-Positive and HER2-Negative Breast Cancer: NCT02605915, GO29831 2015-002113-29. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605915 . Last Update: August 7, 2018	A1
62	NCT02609984	ClinicalTrials.gov, Immune Design Genentech, Inc. Trial of CMB305 and Atezolizumab in Patients With Sarcoma: NCT02609984, IMDZ-C232. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609984 . Last Update: June 27, 2018	A1
63	NCT02620280	ClinicalTrials.gov, Fondazione Michelangelo. Neoadjuvant Therapy in TRIPle Negative Breast Cancer With antiPDL1: NCT02620280, FM-14-B02 2014-005017-23. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620280 . Last Update: June 20, 2018	A1
64	NCT02630186	ClinicalTrials.gov, Clovis Oncology, Inc. Genentech, Inc. A Phase 1b/2 Study of Safety and Efficacy of Rociletinib in Combination With MPDL3280A in Patients With Advanced or Metastatic EGFR-mutant NSCLC: NCT02630186, CO-1686-032. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630186 . Last Update: September 13, 2018	A1
65	NCT02631577	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Obinutuzumab Plus Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: NCT02631577, BO29562 2015-002467-42. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631577 . Last Update: September 24, 2018	A1
66	NCT02650713	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of RO6958688 in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Carcinoembryonic Antigen (CEA)-Positive Solid Tumors: NCT02650713, WP29945 RG7802 2015-003771-30. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650713 . Last Update: September 27, 2018	A1
67	NCT02655822	ClinicalTrials.gov, Corvus Pharmaceuticals, Inc. Genentech, Inc. Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CPI-444 Alone and in Combination With Atezolizumab in Advanced Cancers: NCT02655822, CPI-444-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655822 . Last Update: September 12, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
68	NCT02657434	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Participants Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower 132): NCT02657434, GO29438 2015-003605-42. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657434 . Last Update: October 9, 2018	A1
69	NCT02659384	ClinicalTrials.gov, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. Anti-programmed Cell Death-1 Ligand 1 (aPDL-1) Antibody Atezolizumab, Bevacizumab and Acetylsalicylic Acid in Recurrent Platinum Resistant Ovarian Cancer: NCT02659384, EORTC-1508 2015-004601-17. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659384 . Last Update: December 26, 2016	A1
70	NCT02662309	ClinicalTrials.gov, Queen Mary University of London Roche Pharma AG. Preoperative MPDL3280A in Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: NCT02662309, 010463QM 2015-001112-35. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662309 . Last Update: August 15, 2018	A1
71	NCT02664935	ClinicalTrials.gov, University of Birmingham Cancer Research UK AstraZeneca Pfizer Experimental Cancer Medicine Centre Network. National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02664935, RG_14-072 2014-000814-73 ISRCTN38344105. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935 . Last Update: October 26, 2016	A1
72	NCT02666105	ClinicalTrials.gov, Masonic Cancer Center UoM. Exemestane in Post-Menopausal Women With NSCLC: NCT02666105, 2015LS095. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666105 . Last Update: October 3, 2018	A1
73	NCT02708680	ClinicalTrials.gov, Syndax Pharmaceuticals Roche Pharma AG. Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab and Entinostat in Patients With aTN Breast Cancer With Phase 1b Lead In: NCT02708680, SNDX-275-0602. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02708680 . Last Update: August 10, 2018	A1
74	NCT02715531	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of the Safety and Efficacy of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or Other Treatments in Participants With Solid Tumors: NCT02715531, GO30140. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715531 . Last Update: October 9, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
75	NCT02716038	ClinicalTrials.gov, Columbia University Genentech, Inc. Celgene Corporation. Neoadjuvant MPDL3280A, Nab-paclitaxel and Carboplatin (MAC) in NSCLC: NCT02716038, AAAQ3153. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716038 . Last Update: June 6, 2018	A1
76	NCT02724878	ClinicalTrials.gov, Dana-Farber Cancer Institute Genentech, Inc. Study of Atezolizumab + Bevacizumab in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02724878, 15-592. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724878 . Last Update: May 23, 2018	A1
77	NCT02729896	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02729896, BO29561 2015-004845-25. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729896 . Last Update: September 24, 2018	A1
78	NCT02733042	ClinicalTrials.gov, Celgene. A Study to Determine Dose, Safety, and Efficacy of Durvalumab as Monotherapy and in Combination Therapy in Subjects With Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02733042, MEDI4736-NHL-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733042 . Last Update: September 19, 2018	A1
79	NCT02748889	ClinicalTrials.gov, Giuseppe Giaccone Vanderbilt University Memorial Sloan Kettering Cancer Center Georgetown University. Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer: NCT02748889, 2015-1380. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02748889 . Last Update: July 2, 2018	A1
80	NCT02763579	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC): NCT02763579, GO30081 2015-004861-97. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763579 . Last Update: October 9, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
81	NCT02777710	ClinicalTrials.gov, Centre Leon Berard AstraZeneca Plexxikon. Evaluation of Safety and Activity of an Anti-PDL1 Antibody (DURVALUMAB) Combined With CSF-1R TKI (PEXIDARTINIB) in Patients With Metastatic/Advanced Pancreatic or Colorectal Cancers: NCT02777710, ET15-037 (MEDIPLEX) 2015-002438-31. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777710 . Last Update: December 20, 2017	A1
82	NCT02784483	ClinicalTrials.gov, Yale University. Pilot Study Of Anti-Programmed Death Ligand-1 (Anti-PD-L1, Atezolizumab) In Asymptomatic Myeloma: NCT02784483, 1511016813. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784483 . Last Update: January 9, 2018	A1
83	NCT02788279	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab and Atezolizumab Monotherapy Versus Regorafenib in Participants With Metastatic Colorectal Adenocarcinoma (COTEZO IMblaze370): NCT02788279, GO30182 2016-000202-11. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788279 . Last Update: June 8, 2018	A1
84	NCT02792192	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab Alone and in Combination With Bacille Calmette-Guérin (BCG) in High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Participants: NCT02792192, WO29635. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792192 . Last Update: October 2, 2018	A1
85	NCT02794571	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. Safety and Pharmacokinetics (PK) of Escalating Doses of MTIG7192A as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Tumors: NCT02794571, GO30103 2016-000944-33. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794571 . Last Update: September 14, 2018	A1
86	NCT02807636	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT02807636, WO30070 2016-000250-35. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807636 . Last Update: August 28, 2018	A6
87	NCT02811497	ClinicalTrials.gov, University Health Network T. Study of Azacitidine and Durvalumab in Advanced Solid Tumors: NCT02811497, METADUR-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811497 . Last Update: September 28, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
88	NCT02813785	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy: NCT02813785, YO29232. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813785 . Last Update: August 6, 2018	A1
89	NCT02814669	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Safety and Tolerability of Atezolizumab (ATZ) in Combination With Radium-223 Dichloride (R-223-D) in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Progressed Following Treatment With an Androgen Pathway Inhibitor: NCT02814669, BO30013 2015-003606-17. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814669 . Last Update: September 19, 2018	A1
90	NCT02825940	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Assess the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Atezolizumab Administered Intravenously (IV) as a Single Agent or in Combination With Chemotherapy in Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT02825940, YO29233. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825940 . Last Update: October 2, 2018	A1
91	NCT02839707	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride With Atezolizumab and/or Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer: NCT02839707, NCI-2016-01081 NRG-GY009 U10CA180868 UG1CA189867. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02839707 . Last Update: October 2, 2018	A1
92	NCT02840058	ClinicalTrials.gov, Centre Hospitalier Universitaire de Besancon. Interest of Anti-telomerase T CD4 Immune Responses for Predicting the Effectiveness of Immunotherapies Targeting PD1 / PDL1: NCT02840058, API/2015/58. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840058 . Last Update: January 25, 2017	A5
93	NCT02844816	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab in Treating Patients With Recurrent BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer: NCT02844816, NCI-2016-01104 S1605 U10CA180888. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844816 . Last Update: October 8, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
94	NCT02846623	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Genentech, Inc. Atezolizumab (PD-L1 mAb) in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Patients With Relapsed Refractory or High-Risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02846623, 2015-1097 NCI-2017-00183. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846623 . Last Update: October 9, 2018	A1
95	NCT02848651	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab as First-line Monotherapy for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02848651, ML39237. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848651 . Last Update: September 5, 2018	A1
96	NCT02849496	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Olaparib and Atezolizumab Either Alone or in Combination in Treating Patients With Stage III-IV Triple Negative Breast Cancer: NCT02849496, NCI-2016-01130 1608018258 10020 UM1CA186644 UM1CA186686 UM1CA186688 UM1CA186689 UM1CA186691 UM1CA186709. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849496 . Last Update: September 25, 2018	A1
97	NCT02862275	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab in Treating Patients With Cancer Following Adoptive Cell Transfer: NCT02862275, NCI-2016-01232 PJC-023 10014 UM1CA186644. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862275 . Last Update: September 10, 2018	A1
98	NCT02871323	ClinicalTrials.gov, Northwestern University Celgene The Leukemia and Lymphoma Society National Cancer Institute. Durvalumab in Treating Patients With Primary, Post-Polycythemia Vera, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis: NCT02871323, NU 16H05 STU00202833 P30CA060553 NCI-2016-01024. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871323 . Last Update: July 13, 2017	A1
99	NCT02873195	ClinicalTrials.gov, Academic and Community Cancer Research United National Cancer Institute. Capecitabine and Bevacizumab With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer: NCT02873195, RU021416I NCI-2016-01263 P30CA015083. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02873195 . Last Update: July 26, 2018	A1
100	NCT02876224	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study of Cobimetinib in Combination With Atezolizumab and Bevacizumab in Participants With Gastrointestinal and Other Tumors: NCT02876224, CO39083 2016-000584-16. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876224 . Last Update: July 31, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
101	NCT02880046	ClinicalTrials.gov, Central Hospital, Nancy, France. Study of Polyfunctionality of Anti-tumor T Lymphocytes in Cancerology: Potential Biomarker for Emerging Immunotherapies: NCT02880046, REGLOR2016/POLYT-DECARVALHO/MS. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02880046 . Last Update: August 26, 2016	A1
102	NCT02883062	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Carboplatin and Paclitaxel With or Without Atezolizumab Before Surgery in Treating Patients With Newly Diagnosed, Stage II-III Triple-Negative Breast Cancer: NCT02883062, NCI-2016-01301 201706104 10013 UM1CA186704. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883062 . Last Update: August 3, 2018	A1
103	NCT02890368	ClinicalTrials.gov, Trillium Therapeutics Inc. Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides: NCT02890368, TTI-621-02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368 . Last Update: April 11, 2018	A1
104	NCT02891824	ClinicalTrials.gov, ARCAGY/ GINECO GROUP Hoffmann-La Roche. ATALANTE: Atezolizumab vs Placebo Phase III Study in Late Relapse Ovarian Cancer Treated With Chemotherapy+Bevacizumab: NCT02891824, GINECO-OV236b. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02891824 . Last Update: October 10, 2017	A1
105	NCT02892318	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered in Combination With Immunomodulatory Agents in Participants With Acute Myeloid Leukemia (AML): NCT02892318, GO30139. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02892318 . Last Update: October 9, 2018	A1
106	NCT02902029	ClinicalTrials.gov, University Hospital E. Evaluating the Efficacy and Safety of a Sequencing Schedule of Cobimetinib Plus Vemurafenib Followed by Immunotherapy With an Anti- PD-L1 Antibody in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma: NCT02902029, ImmunoCobiVem_2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902029 . Last Update: April 27, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
107	NCT02908672	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated BRAFv600 Mutation-Positive Patients With Metastatic or Unresectable Locally Advanced Melanoma: NCT02908672, CO39262 2016-002482-54. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908672 . Last Update: September 24, 2018	A1
108	NCT02912559	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Combination Chemotherapy With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage III Colon Cancer and Deficient DNA Mismatch Repair: NCT02912559, NCI-2016-01417 A021502 U10CA180821. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912559 . Last Update: October 8, 2018	A1
109	NCT02914470	ClinicalTrials.gov, The Netherlands Cancer Institute Roche Pharma AG. Carboplatin-cyclophosphamide Combined With Atezolizumab: NCT02914470, N16LOG. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914470 . Last Update: March 29, 2018	A1
110	NCT02919449	ClinicalTrials.gov, Vyriad, Inc. Trial of Measles Virotherapy in Combination With Atezolizumab in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02919449, VYR-MV1-101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919449 . Last Update: June 7, 2018	A1
111	NCT02921269	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab and Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer: NCT02921269, NCI-2016-01430 17-183 10010 UM1CA186691. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921269 . Last Update: September 14, 2018	A1
112	NCT02924883	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination With Atezolizumab or Atezolizumab-Placebo in Participants With Human Epidermal Growth Factor-2 (HER2) Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (BC) Who Received Prior Trastuzumab and Taxane Based Therapy: NCT02924883, WO30085 2015-004189-27. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924883 . Last Update: October 10, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
113	NCT02926833	ClinicalTrials.gov, Kite, A Gilead Company Genentech, Inc. A Study Evaluating KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02926833, KTE-C19-106. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926833 . Last Update: April 10, 2018	A1
114	NCT02927301	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC3): NCT02927301, ML39236. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927301 . Last Update: October 2, 2018	A1
115	NCT02928406	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract: NCT02928406, MO29983 2016-002625-11. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02928406 . Last Update: October 9, 2018	A1
116	NCT02935361	ClinicalTrials.gov, University of Southern California National Cancer Institute Van Andel Research Institute. Guadecitabine and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic Leukemia That Is Refractory or Relapsed: NCT02935361, 9L-16-3 NCI-2016-01233 P30CA014089. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935361 . Last Update: July 3, 2018	A1
117	NCT02951767	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 1): NCT02951767, GO29293 (Cohort 1) IMvigor 210 2013-005486-39. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951767 . Last Update: September 12, 2018	A5
118	NCT02982694	ClinicalTrials.gov, Vall d'Hebron Institute of Oncology European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. Study With Atezolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Chemotherapy Resistant, MSI-like, Colorectal Cancer: NCT02982694, VHIO16001 - EORTC 1604 2016-002001-19. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02982694 . Last Update: January 31, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
119	NCT02989584	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Genentech, Inc. A Phase II Study of Atezolizumab in Combination With Cisplatin + Gemcitabine Before Surgery to Remove the Bladder Cancer: NCT02989584, 16-1428. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02989584 . Last Update: September 18, 2018	A1
120	NCT02992912	ClinicalTrials.gov, Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. Atezolizumab With Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Metastatic Tumours: NCT02992912, 2015-005464-42 2335/2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992912 . Last Update: May 16, 2017	A5
121	NCT02994576	ClinicalTrials.gov, Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. Atezolizumab as Induction Therapy in Non-small Cell Lung Cancer: NCT02994576, 2016-000270-38 2016/2362. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994576 . Last Update: August 29, 2018	A1
122	NCT02997228	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Combination Chemotherapy, Bevacizumab, and/or Atezolizumab in Treating Patients With Deficient DNA Mismatch Repair Metastatic Colorectal Cancer: NCT02997228, NCI-2016-01961 NRG-GI004/S1610 NRG-GI004 U10CA180868. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997228 . Last Update: October 8, 2018	A1
123	NCT03007719	ClinicalTrials.gov, Lawrence Fong CellSight Technologies, Inc. University of California, San Francisco. Functional Imaging of T-Cell Activation With [18F]F-AraG in Urothelial Carcinoma Patients Receiving Neoadjuvant Therapy or Patients With Cancer Receiving Standard of Care Anti-PD-1/L1: NCT03007719, 16709 NCI-2017-01323. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007719 . Last Update: May 23, 2018	A5
124	NCT03014648	ClinicalTrials.gov, Liza Villaruz, MD Genentech, Inc. University of Pittsburgh. Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03014648, 16-153. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014648 . Last Update: October 9, 2018	A1
125	NCT03016312	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor And Failure of, Ineligibility For, or Refusal of a Taxane Regimen: NCT03016312, CO39385 2016-003092-22. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016312 . Last Update: October 9, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
126	NCT03023423	ClinicalTrials.gov, Janssen Research & Development, LLC Genentech, Inc. A Study of Daratumumab in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03023423, CR108256 2016-002579-83 54767414LUC2001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023423 . Last Update: August 17, 2018	A1
127	NCT03024216	ClinicalTrials.gov, University of Hawaii Genentech, Inc. Dendreon. Clinical Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1) and Sipuleucel-T in Patients Who Have Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer: NCT03024216, Rosser-2015-4. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03024216 . Last Update: July 12, 2018	A1
128	NCT03024437	ClinicalTrials.gov, Roberto Pili Genentech, Inc. Syndax Pharmaceuticals Indiana University. Atezolizumab in Combination With Entinostat and Bevacizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03024437, IUSCC-0574. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03024437 . Last Update: January 9, 2018	A1
129	NCT03024996	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab as Adjuvant Therapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (RCC) at High Risk of Developing Metastasis Following Nephrectomy: NCT03024996, WO39210 2016-001881-27. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03024996 . Last Update: October 2, 2018	A1
130	NCT03029832	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study of MOXR0916 in Combination With Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Are Ineligible for Cisplatin-Based Therapy: NCT03029832, GO39590 2016-004165-58. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029832 . Last Update: June 25, 2018	A3
131	NCT03035890	ClinicalTrials.gov, West Virginia University West Virginia Clinical and Translational Science Institute. Hypofractionated Radiation Therapy to Improve Immunotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03035890, WVU010516. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035890 . Last Update: June 15, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
132	NCT03038100	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche GOG Foundation European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups. A Study of Atezolizumab Versus Placebo in Combination With Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab in Participants With Newly-Diagnosed Stage III or Stage IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer: NCT03038100, YO39523 2016-003472-52. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03038100 . Last Update: October 9, 2018	A1
133	NCT03041311	ClinicalTrials.gov, G1 Therapeutics, Inc. Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28), a CDK 4/6 Inhibitor, in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC): NCT03041311, G1T28-05 2017-000358-20. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03041311 . Last Update: September 28, 2018	A1
134	NCT03046953	ClinicalTrials.gov, University of Birmingham Bloodwise Pfizer. Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma: NCT03046953, RG_16-123. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046953 . Last Update: May 10, 2018	A1
135	NCT03050060	ClinicalTrials.gov, University of Washington National Cancer Institute. Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer: NCT03050060, 9712 NCI-2016-01816 P30CA015704. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060 . Last Update: February 14, 2018	A1
136	NCT03050814	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute National Institutes of Health Clinical Center. Standard of Care Alone or in Combination With Ad-CEA Vaccine and Avelumab in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer QUILT-2.004: NCT03050814, 170057 17-C-0057. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050814 . Last Update: September 25, 2018	A1
137	NCT03056599	ClinicalTrials.gov, Presage Biosciences Fred Hutchinson Cancer Research Center University of Washington Northwell Health Oregon Health and Science University. Precise Local Injection of Anti-cancer Drugs Using Presage's CIVO™ Device in Soft Tissue Sarcoma: NCT03056599, PRS-2. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056599 . Last Update: October 2, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
138	NCT03059667	ClinicalTrials.gov, Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. Immunotherapy as Second-line in Patient With Small Cell Lung Cancer: NCT03059667, IFCT-1603. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059667 . Last Update: April 25, 2018	A1
139	NCT03063762	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Therapeutic Activity of RO6874281 as a Combination Therapy in Participants With Unresectable Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT03063762, BP39365 2016-003528-22. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03063762 . Last Update: September 26, 2018	A1
140	NCT03073525	ClinicalTrials.gov, Gradalis, Inc. Roche-Genentech. Trial of Atezolizumab and Vigil for Advanced Gynecological Cancers (A Companion Study to CL-PTL-119): NCT03073525, CL-PTL-126. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03073525 . Last Update: May 23, 2018	A1
141	NCT03074513	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Genentech, Inc. Atezolizumab and Bevacizumab in Rare Solid Tumors: NCT03074513, 2016-0861 NCI-2017-00501. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074513 . Last Update: September 14, 2018	A1
142	NCT03087864	ClinicalTrials.gov, Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam UMC Utrecht. PDL-1 Targeting in Resectable Oesophageal Cancer: NCT03087864, 2016_325. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087864 . Last Update: July 2, 2018	A1
143	NCT03093922	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Ohio State University University of Chicago Genentech, Inc. Targos. A Study of Two Dosing Schedules of Atezolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment for Metastatic Bladder Cancer: NCT03093922, 16-1621. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093922 . Last Update: June 27, 2018	A1
144	NCT03101280	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Combination Study of Rucaparib and Atezolizumab in Participants With Advanced Gynecologic Cancers and Triple-Negative Breast Cancer: NCT03101280, WO39409 2016-002610-47. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101280 . Last Update: October 2, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
145	NCT03102242	ClinicalTrials.gov, Alliance Foundation Trials, LLC. Atezolizumab Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC: NCT03102242, AFT-16. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03102242 . Last Update: January 9, 2018	A1
146	NCT03108131	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Genentech, Inc. Cobimetinib and Atezolizumab in Advanced Rare Tumors: NCT03108131, 2016-0869. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03108131 . Last Update: June 25, 2018	A1
147	NCT03115801	ClinicalTrials.gov, Weill Medical College of Cornell University. A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers: NCT03115801, 1606017369. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115801 . Last Update: August 13, 2018	A2/3
148	NCT03120676	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Genentech, Inc. Study of Atezolizumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: NCT03120676, 17-191. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03120676 . Last Update: January 19, 2018	A1
149	NCT03125902	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab and Paclitaxel Versus Placebo and Paclitaxel in Participants With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC): NCT03125902, MO39196 2016-004024-29. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125902 . Last Update: October 9, 2018	A1
150	NCT03125928	ClinicalTrials.gov, Fox Chase Cancer Center Genentech, Inc. Clinical Trial of Atezolizumab With Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer: NCT03125928, BR-093 17-1010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125928 . Last Update: August 1, 2018	A1
151	NCT03127007	ClinicalTrials.gov, Grand Hôpital de Charleroi Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain. Safety and Efficacy of Atezolizumab Combined to Preoperative Radio-chemotherapy in Localized Rectal Cancer: NCT03127007, ONCOGHdC2015_02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127007 . Last Update: November 27, 2017	A1
152	NCT03133390	ClinicalTrials.gov, New York University School of Medicine. Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Cisplatin-ineligible Patients: NCT03133390, 16-01918. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133390 . Last Update: June 7, 2018	A3

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
153	NCT03135769	ClinicalTrials.gov, Hospices Civils de Lyon. Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias: NCT03135769, 69HCL16_0123. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135769 . Last Update: September 14, 2018	A1
154	NCT03138889	ClinicalTrials.gov, Nektar Therapeutics. A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) and of NKTR-214 in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03138889, 16-214-05. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138889 . Last Update: September 28, 2018	A5
155	NCT03141684	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab in Treating Patients With Newly Diagnosed and Metastatic Alveolar Soft Part Sarcoma That Cannot Be Removed by Surgery: NCT03141684, NCI-2016-01040 17-C-007 CC 17-C-0074 10005 ZIABC011078. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141684 . Last Update: September 13, 2018	A1
156	NCT03147040	ClinicalTrials.gov, The Netherlands Cancer Institute Roche Pharma AG. AssessinG Efficacy of Carboplatin and ATezOlizumab in Metastatic Lobular Breast Cancer: NCT03147040, M17GEL. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147040 . Last Update: November 17, 2017	A1
157	NCT03148418	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study in Participants Previously Enrolled in a Genentech– and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd-Sponsored Atezolizumab Study (IMbrella A): NCT03148418, BO39633 2016-005189-75. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03148418 . Last Update: October 9, 2018	A5
158	NCT03154827	ClinicalTrials.gov, BioLineRx, Ltd. Genentech, Inc. A Phase Ib/II, Multicenter, Single Arm, Open-Label Study, To Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of the BL-8040 and Atezolizumab Combination for Maintenance Treatment in Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are 60 Years or Older - The BATTLE Study: NCT03154827, BL-8040.AML.202. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154827 . Last Update: July 10, 2018	A1
159	NCT03158389	ClinicalTrials.gov, University Hospital Heidelberg German Cancer Aid German Cancer Research Center National Center for Tumor Diseases, Heidelberg. NCT Neuro Master Match - N ² M ² (NOA-20): NCT03158389, NCT-2014-0235/N2M2 2015-002752-27. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158389 . Last Update: May 17, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
160	NCT03164993	ClinicalTrials.gov, Oslo University Hospital Hoffmann-La Roche Norwegian Cancer Society St. Olavs Hospital Helse Stavanger HF University Hospital of North Norway. Atezolizumab Combined With Immunogenic Chemotherapy in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer: NCT03164993, ML39079_ALICE. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164993 . Last Update: August 22, 2018	A1
161	NCT03170960	ClinicalTrials.gov, Exelixis. Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03170960, XL184-021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960 . Last Update: October 3, 2018	A5
162	NCT03174197	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Genentech, Inc. Atezolizumab (aPDL1) + Temozolomide and Radiation for Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM): NCT03174197, 2016-0867 NCI-2017-01619. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03174197 . Last Update: July 3, 2018	A1
163	NCT03175432	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Genentech, Inc. Study of BEvacizumab in Combination With Atezolizumab in Patients With Untreated Melanoma Brain Metastases: NCT03175432, 2016-0866. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175432 . Last Update: April 19, 2018	A1
164	NCT03176173	ClinicalTrials.gov, Stanford University. Radical-Dose Image Guided Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Undergoing Immunotherapy: NCT03176173, LUN0088 NCI-2017-00952 40088. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03176173 . Last Update: July 2, 2017	A1
165	NCT03178552	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03178552, BO29554 2017-000076-28. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178552 . Last Update: August 6, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
166	NCT03178851	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Cobimetinib (Targeted Therapy) Plus Atezolizumab (Immunotherapy) in Participants With Advanced Melanoma Whose Cancer Has Worsened During or After Treatment With Previous Immunotherapy and Atezolizumab Monotherapy in Participants With Previously Untreated Advanced Melanoma: NCT03178851, CO39721 2016-004402-34. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178851 . Last Update: August 1, 2018	A1
167	NCT03179943	ClinicalTrials.gov, Fox Chase Cancer Center Stand Up To Cancer Van Andel Research Institute. Atezolizumab + Guadecitabine in Patients With Checkpoint Inhibitor Refractory or Resistant Urothelial Carcinoma: NCT03179943, GU-114 SU2C-AACR-CT08-17. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179943 . Last Update: June 20, 2018	A5
168	NCT03181100	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Genentech, Inc. Atezolizumab Combinations With Chemotherapy for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinomas: NCT03181100, 2016-0916 NCI-2017-01519. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181100 . Last Update: July 24, 2018	A1
169	NCT03191786	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Treatment Naïve Participants With Locally Advanced or Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuited For Platinum-Containing Therapy: NCT03191786, MO29872 2015-004105-16. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191786 . Last Update: October 2, 2018	A1
170	NCT03193190	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Participants With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (Morpheus-Pancreatic Cancer): NCT03193190, WO39608 2016-004126-42. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193190 . Last Update: August 31, 2018	A1
171	NCT03196401	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Celgene Corporation. A Study of Durvalumab (Anti-PDL1) Plus Radiation Therapy for the Treatment of Solitary Bone Plasmacytoma: NCT03196401, 17-269. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196401 . Last Update: August 3, 2018	A1
172	NCT03197935	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate Atezolizumab and Chemotherapy Compared With Placebo and Chemotherapy in the Neoadjuvant Setting in Participants With Early Stage Triple Negative Breast Cancer: NCT03197935, WO39392 2016-004734-22. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197935 . Last Update: October 2, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
173	NCT03199885	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer: NCT03199885, NCI-2017-01119 NRG-BR004 U10CA180868. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199885 . Last Update: September 12, 2018	A1
174	NCT03201458	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab With or Without Cobimetinib in Treating Patients With Metastatic Bile Duct Cancer That Cannot Be Removed by Surgery or Gallbladder Cancer: NCT03201458, NCI-2017-01127 ETCTN10139 10139 UM1CA186691. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03201458 . Last Update: September 26, 2018	A1
175	NCT03202316	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Genentech, Inc. Study of Triple Combination of Atezolizumab + Cobimetinib + Eribulin (ACE) in Patients With Recurrent/Metastatic Inflammatory Breast Cancer: NCT03202316, 2016-0890 NCI-2017-01601. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202316 . Last Update: July 10, 2018	A1
176	NCT03206047	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab, Guadecitabine, and CDX-1401 Vaccine in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer: NCT03206047, NCI-2017-01030 I 285416 10017 P30CA016056. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206047 . Last Update: October 4, 2018	A1
177	NCT03206203	ClinicalTrials.gov, Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute Genentech, Inc. Carboplatin With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage IV Triple Negative Breast Cancer: NCT03206203, VICC BRE 15136 NCI-2017-01150. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206203 . Last Update: October 9, 2018	A1
178	NCT03208712	ClinicalTrials.gov, University of Michigan Cancer Center. Radium-223 and Atezolizumab in Patients With Urothelial Carcinoma With Bone Metastases Who Have Had Disease Progression After Platinum-Based Chemotherapy: NCT03208712, UMCC 2017.023 HUM00126822. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208712 . Last Update: August 10, 2018	A5
179	NCT03212469	ClinicalTrials.gov, Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. A Trial of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With SBRT in Patients With Metastatic Cancer: NCT03212469, 2016-003293-40 2016/2454. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212469 . Last Update: July 24, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
180	NCT03228368	ClinicalTrials.gov, First Affiliated Hospital of Zhejiang University Hoffmann-La Roche Geneplus-Beijing Co. Ltd. The Predicted Potential of Quantitative T Cell Repertoire(TCR) in Anti-PD-L1 Treatment in NSCLC Patients: NCT03228368, TCR-1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228368 . Last Update: July 24, 2017	A1
181	NCT03228537	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab, Pemetrexed Disodium, Cisplatin, and Surgery With or Without Radiation Therapy in Treating Patients With Stage I-III Pleural Malignant Mesothelioma: NCT03228537, NCI-2017-01230 S1619 U10CA180888. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228537 . Last Update: September 20, 2018	A1
182	NCT03232593	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab (Tecentriq®) in Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)-Approved Indication(s): NCT03232593, ML39313. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03232593 . Last Update: October 2, 2018	A5
183	NCT03237780	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab With or Without Eribulin Mesylate in Treating Patients With Recurrent Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer: NCT03237780, NCI-2017-01388 PHII-150 10100 UM1CA186717. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237780 . Last Update: September 12, 2018	A3
184	NCT03256344	ClinicalTrials.gov, Amgen Roche-Genentech. A Safety Study of Talimogene Laherparepvec Combined With Atezolizumab for Triple Negative Breast Cancer and Colorectal Cancer With Liver Metastases: NCT03256344, 20140299. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256344 . Last Update: July 3, 2018	A1
185	NCT03262454	ClinicalTrials.gov, National Cancer Center, Korea Roche Korea co.,Ltd. Sequential Hypofractionated Radiotherapy Followed by Anti-PD-L1 Atezolizumab for SCLC: NCT03262454, NCC2017-0229 ML39728. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03262454 . Last Update: June 18, 2018	A1
186	NCT03264066	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab in Participants With Solid Tumors: NCT03264066, WO39760 2017-000794-37. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03264066 . Last Update: July 30, 2018	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
187	NCT03267940	ClinicalTrials.gov, Halozyme Therapeutics. Study of PEGPH20 With CIS and GEM; PEGPH20 With Atezolizumab, CIS, and GEM; and CIS and GEM Alone in Subjects With Previously Untreated, Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Adenocarcinoma: NCT03267940, Halo-110-101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267940 . Last Update: September 13, 2018	A1
188	NCT03271372	ClinicalTrials.gov, University of Washington National Cancer Institute. Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer: NCT03271372, 9820 NCI-2017-00998 P30CA015704. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271372 . Last Update: July 23, 2018	A1
189	NCT03272217	ClinicalTrials.gov, Arjun Balar, MD Roche-Genentech Hoosier Cancer Research Network. Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Previously Untreated Metastatic/Unresectable Urothelial Cancer: NCT03272217, HCRN GU15-215. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272217 . Last Update: July 13, 2018	A3
190	NCT03273153	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Cobimetinib Plus Atezolizumab Versus Pembrolizumab in Participants With Previously Untreated Advanced BRAFv600 Wild-Type Melanoma: NCT03273153, CO39722 2016-004387-18. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03273153 . Last Update: August 1, 2018	A1
191	NCT03276468	ClinicalTrials.gov, The Lymphoma Academic Research Organisation. Evaluation of Atezolizumab-Venetoclax-Obinutuzumab Combination in Relapse/Refractory Lymphomas: NCT03276468, GATA. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276468 . Last Update: October 10, 2018	A1
192	NCT03280563	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Hormone Receptor (HR)-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Breast Cancer: NCT03280563, CO39611 2017-000335-14. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280563 . Last Update: August 24, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
193	NCT03281369	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Halozyne and BiolineRx Ltd. A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer (G/GEJ) (Morpheus-Gastric Cancer): NCT03281369, YO39609 2016-004529-17. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281369 . Last Update: August 6, 2018	A1
194	NCT03281954	ClinicalTrials.gov, NSABP Foundation Inc Genentech, Inc. Hoffmann-La Roche. Clinical Trial of Neoadjuvant Chemotherapy With Atezolizumab or Placebo in Patients With Triple-Negative Breast Cancer Followed After Surgery by Atezolizumab or Placebo: NCT03281954, NSABP B-59/GBG 96-GeparDouze 2017-002771-25 MO39875. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281954 . Last Update: September 26, 2018	A1
195	NCT03285763	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab (Tecentriq) to Investigate Long-term Safety and Efficacy in Previously-treated Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03285763, MO39171 2017-001409-34. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03285763 . Last Update: October 2, 2018	A1
196	NCT03287050	ClinicalTrials.gov, University of Michigan Cancer Center. Anti-PD(L)1 and SBRT in the Treatment of Advanced, Platinum-Refractory Urothelial Carcinoma: NCT03287050, UMCC 2017.069 HUM00135161. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287050 . Last Update: March 7, 2018	A5
197	NCT03288545	ClinicalTrials.gov, Astellas Pharma Global Development, Inc. Seattle Genetics, Inc. Astellas Pharma Inc. A Safety Study of Enfortumab Vedotin Plus Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Patients With Urothelial Bladder Cancer (EV-103): NCT03288545, SGN22E-002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288545 . Last Update: August 31, 2018	A5
198	NCT03289962	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. Biontech RNA Pharmaceuticals GmbH. A Study of RO7198457 (Personalized Cancer Vaccine [PCV]) as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Tumors: NCT03289962, GO39733 2017-001475-23. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289962 . Last Update: July 30, 2018	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
199	NCT03292172	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. 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: NCT03292172, NP39487 2017-001147-13. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03292172 . Last Update: October 4, 2018	A1
200	NCT03311334	ClinicalTrials.gov, Boston Biomedical I. A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors: NCT03311334, BBI-DSP7888-102CI. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334 . Last Update: September 14, 2018	A5
201	NCT03312530	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination With Venetoclax, With or Without Atezolizumab, in Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: NCT03312530, BO39813 2017-000830-68. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312530 . Last Update: July 25, 2018	A1
202	NCT03313804	ClinicalTrials.gov, John L. Villano, MD, PhD University of Kentucky. Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation: NCT03313804, MCC-17-MULTI-20. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313804 . Last Update: October 31, 2017	A1
203	NCT03316417	ClinicalTrials.gov, Hospices Civils de Lyon. Study of Adverse Renal Effects of Immune Checkpoints Inhibitors: NCT03316417, 69HCL17_0475. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03316417 . Last Update: October 20, 2017	A1
204	NCT03321643	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab, Gemcitabine, Oxaliplatin, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: NCT03321643, NCI-2017-01957 PHI-96 10126 UM1CA186717. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321643 . Last Update: August 10, 2018	A1
205	NCT03321695	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of the Safety of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer in Argentina: NCT03321695, ML39852. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321695 . Last Update: December 13, 2017	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
206	NCT03330886	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of the Safety of Atezolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma in Argentina: NCT03330886, ML39853. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330886 . Last Update: February 12, 2018	A1
207	NCT03337698	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus- Non-Small Cell Lung Cancer): NCT03337698, BO39610 2017-001267-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03337698 . Last Update: July 27, 2018	A1
208	NCT03340376	ClinicalTrials.gov, Universitaire Ziekenhuizen Leuven Roche Pharma AG. Doxorubicin Alone Versus Atezolizumab Alone Versus Doxorubicin and Atezolizumab in Recurrent Cervical Cancer: NCT03340376, BGOG-cx3. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340376 . Last Update: May 22, 2018	A1
209	NCT03340558	ClinicalTrials.gov, Niharika Mettu Roche-Genentech Duke University. Atezolizumab Monotherapy vs Atezolizumab Plus Cobimetinib in Liver Metastases From Colorectal Cancer: NCT03340558, Pro00085578. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340558 . Last Update: October 8, 2018	A1
210	NCT03353831	ClinicalTrials.gov, AGO Research GmbH Hoffmann-La Roche. Atezolizumab With Bevacizumab and Chemotherapy vs Bevacizumab and Chemotherapy in Early Relapse Ovarian Cancer: NCT03353831, AGO-OVAR 2.29. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03353831 . Last Update: September 14, 2018	A1
211	NCT03354936	ClinicalTrials.gov, French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis Pitié-Salpêtrière Hospital Bicetre Hospital. ANRS CO24 OncoVIHAC (Onco VIH Anti Checkpoint): NCT03354936, 2017-A00699-44. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354936 . Last Update: January 25, 2018	A1
212	NCT03357224	ClinicalTrials.gov, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC Hoffmann-La Roche. PARCT: Trial of Atezolizumab in Relapsed/Refractory Cutaneous T Cell Lymphoma (CTCL): NCT03357224, EORTC 1652-CLTF. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357224 . Last Update: July 17, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
213	NCT03359239	ClinicalTrials.gov, Matthew Galsky Genentech, Inc. Icahn School of Medicine at Mount Sinai. Atezolizumab Given in Combination With a Personalized Vaccine in Patients With Urothelial Cancer: NCT03359239, GCO 16-1387. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359239 . Last Update: July 20, 2018	A1
214	NCT03363867	ClinicalTrials.gov, Peter MacCallum Cancer Centre A. BEACON - Targeting the C1 Subtype of High Grade Serous Ovarian Cancer: NCT03363867, BEACON. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03363867 . Last Update: September 26, 2018	A1
215	NCT03369964	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With an Immunotherapy Agent Investigated With or Without Anti-Cd20 Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: NCT03369964, GO40150 2017-002587-41. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369964 . Last Update: April 5, 2018	A1
216	NCT03371017	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of the Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Chemotherapy for Patients With Early Relapsing Recurrent Triple-Negative Breast Cancer: NCT03371017, MO39193 2016-005119-42. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371017 . Last Update: October 9, 2018	A1
217	NCT03371992	ClinicalTrials.gov, Nilogen Oncosystems Henry Ford Health System. Pilot Study of Nilogen 3D-EX and Its Ability to Predict Therapeutic Response to Anti-PD1 or Anti-PDL1 in NSCLC: NCT03371992, NO88352235. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371992 . Last Update: April 5, 2018	A1
218	NCT03386721	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study to Evaluate the Therapeutic Activity of RO6874281 as a Combination Therapy in Participants With Advanced and/or Metastatic Solid Tumors: NCT03386721, BP40234 2017-003182-94. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386721 . Last Update: September 14, 2018	A1
219	NCT03387540	ClinicalTrials.gov, Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere Institute of Cardiometabolism and Nutrition, France Vanderbilt University Vanderbilt University Medical Center. Evaluation of Reporting of Immune Checkpoint Inhibitor Associated Cardio-vascular Adverse Reactions: NCT03387540, CIC1421-17-12. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387540 . Last Update: January 3, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
220	NCT03390296	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Pfizer. Pfizer Immunotherapy Combinations for Acute Myeloid Leukemia (AML) Multi-Arm Study 1: NCT03390296, 2017-0337 NCI-2018-00972. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390296 . Last Update: August 17, 2018	A1
221	NCT03394885	ClinicalTrials.gov, Duke University Johns Hopkins University Genentech, Inc. Kaiser Permanente. Atezolizumab With Neoadjuvant Chemotherapy for Patients With Newly-Diagnosed Advanced-Stage Ovarian Cancer: NCT03394885, Pro00079313. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03394885 . Last Update: July 31, 2018	A1
222	NCT03395899	ClinicalTrials.gov, Queen Mary University of London Kliniken Essen-Mitte MedSIR Asan Medical Center Hoffmann-La Roche. Pre-operative Immunotherapy Combination Strategies in Breast Cancer: NCT03395899, 011604QM 2016-004424-38. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395899 . Last Update: January 10, 2018	A1
223	NCT03399071	ClinicalTrials.gov, Royal Marsden NHS Foundation Trust Merck KGaA. Study Title: Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable Oesophageal and Gastric Cancer: NCT03399071, 4557. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399071 . Last Update: February 12, 2018	A1
224	NCT03399643	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate The Effectiveness Of Atezolizumab In Patients With Inoperable Locally-Advanced Or Metastatic Urothelial Carcinoma Of The Urinary Tract (Announce): NCT03399643, ML39704. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399643 . Last Update: October 2, 2018	A5
225	NCT03409016	ClinicalTrials.gov, University of Colorado, Denver Cancer League of Colorado. Biomarkers of Immune-Related Toxicity: NCT03409016, 17-1940.cc. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409016 . Last Update: September 7, 2018	A5
226	NCT03417544	ClinicalTrials.gov, Nancy Lin, MD Genentech, Inc. Dana-Farber Cancer Institute. Atezolizumab + Pertuzumab + Trastuzumab In CNS Mets In BC: NCT03417544, 17-546. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417544 . Last Update: February 22, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
227	NCT03421288	ClinicalTrials.gov, IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest. Phase II Study of Atezolizumab + FLOT vs. FLOT Alone in Patients With Gastric Cancer and GEJ: NCT03421288, DANTE/FLOT8 2017-001979-23 MO30039 AIO-STO-0317. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03421288 . Last Update: September 18, 2018	A1
228	NCT03422523	ClinicalTrials.gov, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust Hoffmann-La Roche. Atezolizumab, Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Relapsed or Refractory DLBCL Not Suitable for High-dose Therapy: NCT03422523, RHM CAN1219 2016-002654-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422523 . Last Update: July 19, 2018	A1
229	NCT03424005	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Seattle Genetics, Inc. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (Morpheus-TNBC): NCT03424005, CO40115 2017-002038-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424005 . Last Update: September 7, 2018	A1
230	NCT03430518	ClinicalTrials.gov, Amy Tiersten AstraZeneca Eisai Inc. Icahn School of Medicine at Mount Sinai. Durvalumab and Eribulin in Her2-negative Metastatic Breast Cancer and Recurrent Ovarian Cancer: NCT03430518, GCO 17-2320. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430518 . Last Update: May 22, 2018	A1
231	NCT03434379	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Compared With Sorafenib in Patients With Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma [IMbrave150]: NCT03434379, YO40245 2017-003691-31. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434379 . Last Update: October 2, 2018	A1
232	NCT03438318	ClinicalTrials.gov, Checkmate Pharmaceuticals Novella Clinical. Study Evaluating CMP-001 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03438318, CMP-001-003. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03438318 . Last Update: June 19, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
233	NCT03448835	ClinicalTrials.gov, The Netherlands Cancer Institute Hoffmann-La Roche. Neoadjuvant Capecitabine, Oxaliplatin, Docetaxel and Atezolizumab in Resectable Gastric and GE-junction Cancer (PANDA): NCT03448835, N17PND. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448835 . Last Update: March 9, 2018	A1
234	NCT03452137	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A 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: NCT03452137, WO40242 2017-003302-40. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03452137 . Last Update: October 2, 2018	A1
235	NCT03455556	ClinicalTrials.gov, Mayo Clinic National Cancer Institute. Anetumab Ravtansine and Atezolizumab in Treating Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: NCT03455556, MC1711 NCI-2018-00307 P30CA015083. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455556 . Last Update: August 14, 2018	A1
236	NCT03456063	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Neoadjuvant Atezolizumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Patients With Resectable Stage II, IIIA, or Select IIIB Non-Small Cell Lung Cancer (IMpower030): NCT03456063, GO40241. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456063 . Last Update: October 2, 2018	A1
237	NCT03463057	ClinicalTrials.gov, Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. The Feasibility and Clinical Efficacy of Atezolizumab Consolidation Treatment in High Risk (IPI > 2) DLBCL: NCT03463057, HO151 2017-002605-35. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463057 . Last Update: September 18, 2018	A1
238	NCT03464942	ClinicalTrials.gov, Peter MacCallum Cancer Centre, Australia Trans-Tasman Radiation Oncology Group. Stereotactic Radiation and Immunotherapy in Patients With Advanced Triple Negative Breast Cancer: NCT03464942, 17/013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03464942 . Last Update: March 14, 2018	A1
239	NCT03465891	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Genentech, Inc. Study of the PD-L1 Inhibitor Atezolizumab With or Without Low-dose, Local Radiation in Patients With Relapsed or Refractory Advanced Stage Follicular Lymphoma: NCT03465891, 17-360. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03465891 . Last Update: March 15, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
240	NCT03473756	ClinicalTrials.gov, Bayer. Phase 1b/2 Study of Rogaratinib (BAY1163877) in Combination With Atezolizumab in Urothelial Carcinoma: NCT03473756, 19131 2017-001483-38. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473756 . Last Update: October 1, 2018	A3
241	NCT03474094	ClinicalTrials.gov, Centre Leon Berard Roche Pharma AG. Clinical and Biological Activity of an Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Operable Localised Soft Tissue Sarcomas Patients to be Treated With Radiotherapy: NCT03474094, RT-Immune (ET16-132). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474094 . Last Update: September 28, 2018	A1
242	NCT03483012	ClinicalTrials.gov, Dana-Farber Cancer Institute Genentech, Inc. Atezolizumab + Stereotactic Radiosurgery in Triple-negative Breast Cancer and Brain Metastasis: NCT03483012, 17-519. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483012 . Last Update: May 2, 2018	A1
243	NCT03492242	ClinicalTrials.gov, Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France. Immune CHeckpoint Inhibitors Monitoring of Adverse Drug ReAction: NCT03492242, CIC1421-18-06. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492242 . Last Update: September 26, 2018	A5
244	NCT03498222	ClinicalTrials.gov, Queen Mary University of London Polaris Group Hoffmann-La Roche. Study in Patients With Tumours Requiring Arginine to Assess ADI-PEG 20 With Atezolizumab, Pemetrexed and Carboplatin: NCT03498222, 012375QM. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498222 . Last Update: April 13, 2018	A1
245	NCT03498521	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Foundation Medicine, Inc. A Phase II Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site: NCT03498521, MX39795 2017-003040-20. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498521 . Last Update: October 5, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
246	NCT03498716	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Breast International Group Alliance Foundation Trials Institut Jules Bordet/Clinical Trials Support Unit Frontier Science and Technology Research Foundation Inc. 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: NCT03498716, WO39391 2016-003695-47 BIG 16-05 AFT-27 ALEXANDRA. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498716 . Last Update: October 9, 2018	A1
247	NCT03502785	ClinicalTrials.gov, Inovio Pharmaceuticals. INO-5401 + INO-9012 in Combination With Atezolizumab in Locally Advanced Unresectable or Metastatic/Recurrent Urothelial Carcinoma: NCT03502785, UCa-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502785 . Last Update: August 31, 2018	A5
248	NCT03513952	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab and CYT107 in Treating Participants With Locally Advanced, Inoperable, or Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT03513952, NCI-2018-00684 CITN-14 P30CA015704 U01CA154967. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513952 . Last Update: September 12, 2018	A3
249	NCT03519295	ClinicalTrials.gov, GERCOR - Multidisciplinary Oncology Cooperative Group Roche Pharma AG. A Study of mDCF in Combination or Not With Atezolizumab in Advanced Squamous Cell Anal Carcinoma: NCT03519295, SCARCE C17-02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519295 . Last Update: July 4, 2018	A1
250	NCT03526432	ClinicalTrials.gov, University of Oklahoma Genentech, Inc. Phase II Study of Atezolizumab + Bevacizumab in Endometrial Cancer: NCT03526432, 9178. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526432 . Last Update: August 10, 2018	A1
251	NCT03526887	ClinicalTrials.gov, Spanish Lung Cancer Group. Re-challenge Pembrolizumab Study as a Second or Further Line in Patients With Advanced NSCLC: NCT03526887, GECP 17/02_REPLAY. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526887 . Last Update: October 4, 2018	A1
252	NCT03526900	ClinicalTrials.gov, Spanish Lung Cancer Group. Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-naïve Patients With Asymptomatic Brain Metastasis: NCT03526900, GECP 17/05_ATEZO-BRAIN. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526900 . Last Update: October 4, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
253	NCT03533283	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. An Open-Label Phase 1B Study of RO7082859 and Atezolizumab in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT03533283, NP39488. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03533283 . Last Update: September 27, 2018	A1
254	NCT03540420	ClinicalTrials.gov, Norwegian University of Science and Technology University Hospital of North Norway Alesund Hospital Vestre Viken Hospital Trust University Hospital, Akershus Levanger Hospital Helse Stavanger HF The Hospital of Vestfold Haukeland University Hospital Sorlandet Hospital HF. Atezolizumab After Concurrent Chemo-radiotherapy Versus Chemo-radiotherapy Alone in Limited Disease Small-cell Lung Cancer: NCT03540420, 2017-11-03BHG 2017-004572-62. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03540420 . Last Update: September 20, 2018	A1
255	NCT03548428	ClinicalTrials.gov, Centre Antoine Lacassagne Centre Hospitalier Universitaire de Caen Normandie Roche Pharma AG. Stereotaxic Body Irradiation of Oligometastase in Sarcoma (Stereosarc): NCT03548428, 2017_16. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03548428 . Last Update: June 26, 2018	A1
256	NCT03554083	ClinicalTrials.gov, Mayo Clinic National Cancer Institute Genentech, Inc. Stand Up To Cancer. Neoadjuvant Combination Targeted and Immunotherapy for Patients With High-Risk Stage III Melanoma: NCT03554083, MC1776 NCI-2018-01018 P30CA015083. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554083 . Last Update: September 3, 2018	A1
257	NCT03555149	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (Morpheus-CRC): NCT03555149, CO39612 2017-004566-99. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03555149 . Last Update: September 26, 2018	A1
258	NCT03556839	ClinicalTrials.gov, Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario Hoffmann-La Roche Apices Soluciones S.L. Platinum Chemotherapy Plus Paclitaxel With Bevacizumab and Atezolizumab in Metastatic Carcinoma of the Cervix: NCT03556839, BEATcc 2018-000367-83 ENGOT-Cx10 GEICO 68-C. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556839 . Last Update: October 1, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
259	NCT03559647	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. The Effectiveness Of Atezolizumab In Patients With Locally-Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Prior Chemotherapy: NCT03559647, ML39885. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559647 . Last Update: October 2, 2018	A1
260	NCT03563716	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study of MTIG7192A in Combination With Atezolizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03563716, GO40290 2018-000280-81. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563716 . Last Update: September 26, 2018	A1
261	NCT03566485	ClinicalTrials.gov, Vanderbilt-Ingram Cancer Center Genentech, Inc. Stand Up To Cancer. Atezolizumab and Cobimetinib or Idasanutlin in Participants With Stage IV or Unresectable Recurrent Estrogen Receptor Positive Breast Cancer: NCT03566485, VICC BRE 17107 NCI-2018-01159. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03566485 . Last Update: June 27, 2018	A1
262	NCT03577132	ClinicalTrials.gov, Seoul National University Hospital. The Efficacy of Neoadjuvant Atezolizumab Treatment in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer: NCT03577132, SeoulNUHUro_Atezolizumab. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03577132 . Last Update: July 31, 2018	A1
263	NCT03579472	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center EMD Serono. M7824 and Eribulin Mesylate in Treating Participants With Metastatic Triple Negative Breast Cancer: NCT03579472, 2017-0500 NCI-2018-01140. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579472 . Last Update: October 8, 2018	A1
264	NCT03588039	ClinicalTrials.gov, Athenex, Inc. Study of Oraxol and Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors: NCT03588039, KX-ORAX-011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03588039 . Last Update: July 17, 2018	A5
265	NCT03595592	ClinicalTrials.gov, Fondazione Michelangelo Hoffmann-La Roche. Neoadjuvant Treatment of HER2 Positive Early High-risk and Locally Advanced Breast Cancer: NCT03595592, FM-17-B01 2017-000981-31. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03595592 . Last Update: July 26, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
266	NCT03598270	ClinicalTrials.gov, Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario Hoffmann-La Roche Apices Soluciones S.L. Platinum-based Chemotherapy With Atezolizumab and Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer (ANITA): NCT03598270, ANITA 2018-000366-11 ENGOT-Ov41 GEICO 69-O. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598270 . Last Update: July 25, 2018	A1
267	NCT03600701	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab and Cobimetinib in Treating Patients With Metastatic, Recurrent, or Refractory Non-small Cell Lung Cancer: NCT03600701, NCI-2017-01812 10166 UM1CA186691. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03600701 . Last Update: September 12, 2018	A1
268	NCT03603184	ClinicalTrials.gov, Mario Negri Institute for Pharmacological Research. Atezolizumab Trial in Endometrial Cancer - AtTend: NCT03603184, IRFMN-EN-7556. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03603184 . Last Update: September 6, 2018	A1
269	NCT03612791	ClinicalTrials.gov, Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. Trial Assessing the Inhibitor of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Immune Checkpoint Atezolizumab: NCT03612791, 2017-003622-33 2017/2608. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03612791 . Last Update: August 2, 2018	A1
270	NCT03614949	ClinicalTrials.gov, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Genentech, Inc. SBRT and Atezolizumab in the Management of Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer: NCT03614949, MCC-19662 ML40521. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03614949 . Last Update: August 3, 2018	A1
271	NCT03616691	ClinicalTrials.gov, Samsung Medical Center. Atezolizumab Monotherapy and Consequent Therapy With Atezolizumab Plus Bevacizumab for NSCLC: NCT03616691, 2018-05-170. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616691 . Last Update: August 6, 2018	A1
272	NCT03618953	ClinicalTrials.gov, Turnstone Biologics, Inc. This is a Trial of MG1-E6E7 With Ad-E6E7 and Atezolizumab in Patients With HPV Associated Cancers: NCT03618953, Ad-MG1-E6E7-002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03618953 . Last Update: September 28, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
273	NCT03620435	ClinicalTrials.gov, McGill University Health Center. Trimodal Therapy Plus Atezolizumab in Muscle-invasive Bladder Cancer: NCT03620435, ML-39576. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620435 . Last Update: August 13, 2018	A5
274	NCT03625141	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib Plus Atezolizumab in BRAFV600 Wild-type Melanoma With Central Nervous System Metastases and Cobimetinib Plus Atezolizumab and Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-positive Melanoma With Central Nervous System Metastases: NCT03625141, MO39136. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625141 . Last Update: August 10, 2018	A1
275	NCT03628716	ClinicalTrials.gov, Bavarian Nordic. CV301 Combined With PD-1/L1 Blockade in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer: NCT03628716, CV301-BLD-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628716 . Last Update: August 14, 2018	A5
276	NCT03637764	ClinicalTrials.gov, Sanofi. Safety, Preliminary Efficacy and PK of Isatuximab (SAR650984) Alone or in Combination With Atezolizumab in Patients With Advanced Malignancies: NCT03637764, ACT15377 2018-000390-67 U1111-1202-0839. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637764 . Last Update: September 28, 2018	A1
277	NCT03644823	ClinicalTrials.gov, Oslo University Hospital. Combinatory ImmunoTherapy-1 (Com-IT-1) Irradiation and PD-1 Blockade in Locally Advanced / Advanced NSCLC: NCT03644823, COM-IT-1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644823 . Last Update: August 28, 2018	A1
278	NCT03645330	ClinicalTrials.gov, Chugai Pharmaceutical The Japan Lung Cancer Society. A Study of Atezolizumab in Patients With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: NCT03645330, J-TAIL. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645330 . Last Update: September 6, 2018	A1
279	NCT03647956	ClinicalTrials.gov, The University of Hong Kong. Atezolizumab in Combination With Bevacizumab, Carboplatin and Pemetrexed for EGFR-mutant Metastatic NSCLC Patients After Failure of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: NCT03647956, ML40560. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647956 . Last Update: August 27, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
280	NCT03650348	ClinicalTrials.gov, Pieris Pharmaceuticals, Inc. PRS-343 in Combination With Atezolizumab in HER2-Positive Solid Tumors: NCT03650348, PRS-343-PCS_08_18. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03650348 . Last Update: August 28, 2018	A2
281	NCT03654833	ClinicalTrials.gov, University of Leicester British Lung Foundation Clovis Oncology, Inc. Eli Lilly and Company Merck Sharp & Dohme Corp. BerGenBio ASA Roche Pharma AG University Hospitals, Leicester The Christie NHS Foundation Trust. Mesothelioma Stratified Therapy (MiST) : A Multi-drug Phase II Trial in Malignant Mesothelioma: NCT03654833, 0627. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03654833 . Last Update: August 31, 2018	A1
282	NCT03656094	ClinicalTrials.gov, Samsung Medical Center. Chemotherapy With Pembrolizumab Continuation After Progression to PD-1/L1 Inhibitors: NCT03656094, SMC 2018-07-044. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656094 . Last Update: September 3, 2018	A1
283	NCT03673787	ClinicalTrials.gov, Institute of Cancer Research, United Kingdom Hoffmann-La Roche. A Trial of Ipatasertib in Combination With Atezolizumab: NCT03673787, CCR4720. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03673787 . Last Update: September 17, 2018	A1
284	NCT03686332	ClinicalTrials.gov, The Netherlands Cancer Institute Hoffmann-La Roche. PENile Cancer Radio- and Immunotherapy CLinical Exploration Study: NCT03686332, N18PER 2018-000603-17. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03686332 . Last Update: September 26, 2018	A1
285	NCT03689855	ClinicalTrials.gov, Washington University School of Medicine Eli Lilly and Company. Ramucirumab and Atezolizumab After Progression on Any Immune Checkpoint Blocker in NSCLC: NCT03689855, 18-x304. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03689855 . Last Update: October 2, 2018	A1
286	NCT03693014	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors: NCT03693014, 18-359. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014 . Last Update: October 2, 2018	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
287	NCT03693573	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab in Untreated Locally Advanced or Metastatic Clear Cell or Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT03693573, MO39939. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693573 . Last Update: October 3, 2018	A1
288	NCT03694262	ClinicalTrials.gov, Medical College of Wisconsin. The EndoBARR Trial (Endometrial Bevacizumab, Atezolizumab, Rucaparib): NCT03694262, PRO. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03694262 . Last Update: October 3, 2018	A1
289	NCT03695380	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Clinical Study of Cobimetinib Administered in Combination With Niraparib, With or Without Atezolizumab to Patients With Advanced Platinum-sensitive Ovarian Cancer: NCT03695380, YO40482 2018-000631-27. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695380 . Last Update: October 4, 2018	A1
290	NCT03697850	ClinicalTrials.gov, UNICANCER Roche Pharma AG. Atezolizumab After Chemo-radiotherapy for MIBC Patients Not Eligible for Radical Cystectomy: NCT03697850, UC-0160/1715. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697850 . Last Update: October 5, 2018	A1
291	NCT03698461	ClinicalTrials.gov, Asan Medical Center Hoffmann-La Roche. Treatment of Colorectal Liver Metastases With Immunotherapy and Bevacizumab: NCT03698461, ASA-1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03698461 . Last Update: October 8, 2018	A1
292	NCT03708224	ClinicalTrials.gov, University of California, San Francisco Genentech, Inc. Phase II Study of Perioperative Immunotherapy in Patients With Advanced Non-Virally Associated Squamous Cell Carcinoma: NCT03708224, 177018 18-25114. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03708224 . Last Update: October 17, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
WHO ICTRP			
293	CTRI/2017/08/009196	WHO ICTRP, F HoffmanLa Roche Ltd. Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract: CTRI/2017/08/009196, MO29983 Protocol version 3.0 dated 23-Nov-2016; 2017. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=19094 [Last Update: 11.10.2018].	A5
294	CTRI/2017/10/010010	WHO ICTRP, F HoffmannLa Roche Ltd. 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): CTRI/2017/10/010010, MO39196, Protocol Version 1.0 dated 14 Feb 2017; 2017. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=19034 [Last Update: 11.10.2018].	A1
295	CTRI/2017/11/010690	WHO ICTRP, F HoffmannLa Roche Ltd. A clinical trial to study the efficacy and safety of Atezolizumab compared with standard Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer patients with poor performance status: CTRI/2017/11/010690, Version 1.0 dated 13 Feb 2017; 2017. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=19464 [Last Update: 11.10.2018].	A1
296	CTRI/2018/05/014028	WHO ICTRP, F HoffmannLa Roche Ltd. A clinical trial to compare the effects, of atezolizumab versus placebo on patients with locally advanced cancer of the head and neck region: CTRI/2018/05/014028, WO40242_Version 2.0_dated 03Nov2017; 2018. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=22932 [Last Update: 11.10.2018].	A1
297	DRKS00006121	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer: DRKS00006121, NCT02108652;GO29293; 2014. URL: http://www.drks.de/DRKS00006121 [Last Update: 11.10.2018].	A5
298	DRKS00006434	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Phase II, Randomized Study of Atezolizumab Administered as Monotherapy or In Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib In Patients With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma: DRKS00006434, 2013-003167-58;NCT01984242;WO29074;2013-003167-58; 2014. URL: http://www.drks.de/DRKS00006434 [Last Update: 11.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
299	DRKS00007129	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A PHASE Ib STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOLOGY OF MPDL3280A ADMINISTERED WITH OBINUTUZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA: DRKS00007129, 2014-001812-21;NCT02220842;GO29383;2014-001812-21; 2014. URL: http://www.drks.de/DRKS00007129 [Last Update: 11.10.2018].	A1
300	DRKS00007603	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY IMvigor211: DRKS00007603, 2014-003231-19;NCT02302807;GO29294;2014-003231-19; 2015. URL: http://www.drks.de/DRKS00007603 [Last Update: 11.10.2018].	A1
301	DRKS00010846	WHO ICTRP, Queen Mary University of London. A Phase II Study Investigating Preoperative MPDL3280A in Operable Transitional Cell Carcinoma of the Bladder (ABACUS): DRKS00010846, 2015-001112-35;NCT02662309;010463QM;2015-001112-35; 2016. URL: http://www.drks.de/DRKS00010846 [Last Update: 11.10.2018].	A1
302	DRKS00011440	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer: DRKS00011440, 2013-005486-39;NCT02951767;GO29293 (Cohort 1);IMvigor 210;2013-005486-39; 2017. URL: http://www.drks.de/DRKS00011440 [Last Update: 11.10.2018].	A5
303	DRKS00012388	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Phase III, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of, Ineligibility for, or Refusal of a Taxane Regimen: DRKS00012388, 2016-003092-22;NCT03016312;CO39385;2016-003092-22; 2017. URL: http://www.drks.de/DRKS00012388 [Last Update: 11.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
⁺ 304	EUCTR2013-001484-23-NL	WHO ICTRP, BOOG Study Center. Study with carboplatin-cyclophosphamide versus paclitaxel with or without atezolizumab in advanced breast cancer: EUCTR2013-001484-23-NL, Triple-B; 2013. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001484-23 [Last Update: 01.10.2018].	A1
⁺ 305	EUCTR2014-001017-61-IT	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A clinical trial evaluating tumour marker-driven treatment choices for advanced colorectal cancer: EUCTR2014-001017-61-IT, MO29112; 2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001017-61 [Last Update: 12.03.2018].	A1
⁺ 306	EUCTR2014-002835-32-DK	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study of RO7009789 in Combination with MPDL3280A in Patients with Locally Advanced and Metastatic Solid Tumors: EUCTR2014-002835-32-DK, BP29392; 2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002835-32 [Last Update: 30.03.2015].	A5
⁺ 307	EUCTR2014-003231-19-CZ	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A comparative study of MPDL3280A versus chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: EUCTR2014-003231-19-CZ, GO29294; 2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003231-19 [Last Update: 03.04.2017].	A1
⁺ 308	EUCTR2014-004684-20-ES	WHO ICTRP, Roche Farma S.A en nombre de F. Hoffmann-La Roche LTD. Phase 3 study of immunotherapy combined with growth factor inhibitors compared to conventional sunitinib for advanced kidney cancer: EUCTR2014-004684-20-ES, WO29637; 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004684-20 [Last Update: 24.08.2015].	A1
⁺ 309	EUCTR2014-004697-41-DK	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Trial of Anti-PD-L1 Antibody (MPDL3280A) in Pediatric and Young Adult Patients with Previously Treated Solid Tumors: EUCTR2014-004697-41-DK, GO29664; 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004697-41 [Last Update: 21.09.2015].	A1
⁺ 310	EUCTR2014-005017-23-DE	WHO ICTRP, Fondazione Michelangelo - Avanzamento dello studio e cura dei tumori. Neoadjuvant therapy in TRIPLe negative breast cancer with antiPDL1: EUCTR2014-005017-23-DE, FM-14-B02; 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005017-23 [Last Update: 23.07.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
311	EUCTR2015-000269-30-DE	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. An open-label, multicohort, phase II study of Atezolizumab in advanced solid tumors: EUCTR2015-000269-30-DE, MO29518; 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000269-30 [Last Update: 23.07.2018].	A1
312	EUCTR2015-001112-35-GB	WHO ICTRP, Queen Mary University of London. A phase II study investigating use of the drug MPDL3280A before surgery in bladder cancer patients: EUCTR2015-001112-35-GB, 010463QM; 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001112-35 [Last Update: 18.04.2016].	A1
313	EUCTR2015-002752-27-DE	WHO ICTRP, University Hospital Heidelberg. In this trial patients with newly diagnosed glioblastoma with an unmethylated MGMT-promoter are treated with targeted substances according to the results of a molecular and genomic characterization of their tumor tissue. One out of 8 drugs is given to the patient in combination with radiotherapy: EUCTR2015-002752-27-DE, NCT-2014-0235/N2M2; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002752-27 [Last Update: 30.04.2018].	A1
314	EUCTR2015-004189-27-DE	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination With Atezolizumab or Atezolizumab-Placebo in Participants With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer who Have Received Prior Trastuzumab and Taxane Based Therapy: EUCTR2015-004189-27-DE, WO30085;NCT02924883; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004189-27 [Last Update: 25.06.2018].	A1
315	EUCTR2015-005097-37-DE	WHO ICTRP, University Hospital Essen. A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma: EUCTR2015-005097-37-DE, ImmunoCobiVem_2015; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005097-37 [Last Update: 27.08.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
⁺ 316	EUCTR2015-005097-37-FR	WHO ICTRP, University Hospital Essen. A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma: EUCTR2015-005097-37-FR, ImmunoCobiVem_2015;2015-005097-37-DE; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005097-37 [Last Update: 28.05.2018].	A1
317	EUCTR2015-005097-37-GR	WHO ICTRP, University Hospital Essen. A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma: EUCTR2015-005097-37-GR, ImmunoCobiVem_2015;2015-005097-37-DE; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005097-37 [Last Update: 21.05.2018].	A1
318	EUCTR2015-005471-24-AT	WHO ICTRP, ARCAGY-GINECO. A study of atezolizumab compared to placebo for subjects with late relapse ovarian cancer receiving a treatment with platinum-based chemotherapy and bevacizumab: EUCTR2015-005471-24-AT, GINECO-OV236b;ENGOT;2015-005471-24-FR; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005471-24 [Last Update: 19.02.2018].	A1
⁺ 319	EUCTR2015-005471-24-FR	WHO ICTRP, ARCAGY-GINECO. A study of atezolizumab compared to placebo for subjects with late relapse ovarian cancer receiving a treatment with platinum-based chemotherapy and bevacizumab: EUCTR2015-005471-24-FR, GINECO-OV236b;ENGOT; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005471-24 [Last Update: 21.07.2016].	A1
⁺ 320	EUCTR2016-000250-35-ES	WHO ICTRP, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study of Atezolizumab in Combination With Gemcitabine/Carboplatin Versus Gemcitabine/Carboplatin plus placebo in Patients With Untreated Urothelial Carcinoma who are Ineligible for Cisplatin-Based Therapy: EUCTR2016-000250-35-ES, WO30070; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000250-35 [Last Update: 08.08.2016].	A6

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
321	EUCTR2016-000547-14-BE	WHO ICTRP, BGOG-UZLeuven. A trial comparing doxorubicin versus atezolizumab versus doxorubicin and atezolizumab in cervical cancer: EUCTR2016-000547-14-BE, BGOG-cx3; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000547-14 [Last Update: 20.08.2018].	A1
⁺ 322	EUCTR2016-002579-83-ES	WHO ICTRP, Janssen-Cilag International NV. A study of Daratumumab combined with Atezolizumab versus Atezolizumab in Previously Treated Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: EUCTR2016-002579-83-ES, 54767414LUC2001; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83 [Last Update: 20.08.2018].	A1
⁺ 323	EUCTR2016-003579-22-ES	WHO ICTRP, Roche Farma S.A. que realiza el ensayo en España y que actúa como representante de F.Hoffmann- La Roche. A 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: EUCTR2016-003579-22-ES, MO39107; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003579-22 [Last Update: 21.08.2017].	A1
324	EUCTR2016-003795-49-FR	WHO ICTRP, Ifct. Immunotherapy (atezolizumab) or chemotherapy as second-lin therapy in patients with small cell lung cancer (SCLC): EUCTR2016-003795-49-FR, IFCT-1603; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003795-49 [Last Update: 06.02.2017].	A1
⁺ 325	EUCTR2016-004165-58-GB	WHO ICTRP, Genentech I. A Study of MOXR0916 in Combination with Atezolizumab versus Atezolizumab Alone in Patients with Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma who are Ineligible for Cisplatin-Based Therapy: EUCTR2016-004165-58-GB, GO39590; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004165-58 [Last Update: 03.07.2017].	A3

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
326	EUCTR2016-004526-41-BE	WHO ICTRP, Grand hôpital de Charleroi. A PHASE Ib/II STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB COMBINED WITH RADIO-CHEMOTHERAPY IN A PREOPERATIVE SETTING FOR PATIENTS WITH LOCALIZED RECTAL CANCER (R-IMMUNE): EUCTR2016-004526-41-BE, ONCOGHdC2015-02; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004526-41 [Last Update: 08.05.2017].	A1
⁺ 327	EUCTR2016-004734-22-DE	WHO ICTRP, F. Hoffman-La Roche Ltd. A Study of Atezolizumab with Neoadjuvant Anthracycline/Nab-Paclitaxel Chemotherapy Compared with Placebo and Chemotherapy in Patients with Early Triple-Negative Breast Cancer: EUCTR2016-004734-22-DE, WO39392; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004734-22 [Last Update: 03.09.2018].	A1
328	EUCTR2016-004744-11-NL	WHO ICTRP, Academic Medical Center. PDL-1 targeting in resectable oesophageal cancer: a phase IB feasibility study of Atezolizumab and chemoradiation (PERFECT): EUCTR2016-004744-11-NL, PERFECT; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004744-11 [Last Update: 13.03.2017].	A1
329	EUCTR2016-005019-42-FR	WHO ICTRP, Centre Léon Bérard. A clinical trial aiming to assess the effect of an immunotherapy for the treatment of soft tissue sarcomas treated by radiotherapy: EUCTR2016-005019-42-FR, ET16-132; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005019-42 [Last Update: 19.03.2018].	A1
330	EUCTR2016-005061-31-FR	WHO ICTRP, LYSARC. EVALUATION OF THE COMBINATION OF ATEZOLIZUMAB, WITH VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB FOR RELAPSED/REFRACTORY LYMPHOMAS: EUCTR2016-005061-31-FR, GATA; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005061-31 [Last Update: 08.01.2018].	A1
⁺ 331	EUCTR2017-000076-28-ES	WHO ICTRP, Roche Farma S.A que realiza el ensayo. A 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): EUCTR2017-000076-28-ES, BO29554; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28 [Last Update: 04.09.2017].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
332	EUCTR2017-000202-37-DE	WHO ICTRP, AGO Research GmbH. Evaluation of treatment combination Atezolizumab/Bevacizumab +/- Chemotherapy in patients with recurrent ovarian cancer: EUCTR2017-000202-37-DE, AGO-OVAR2.29;NCT03353831;ov-34;2017-000202-37; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000202-37 [Last Update: 15.10.2018].	A1
333	EUCTR2017-000830-68	WHO ICTRP, F. Hoffman-La Roche Ltd. A Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination with Venetoclax, with or Without Atezolizumab, in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: EUCTR2017-000830-68-NL, BO39813; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000830-68 [Last Update: 15.10.2018].	A1
⁺ 334	EUCTR2017-001409-34-SI	WHO ICTRP, F. Hoffman-La Roche Ltd. A Study of Atezolizumab to investigate long term safety and efficacy in patients with locally advanced or metastatic non small cell lung cancer (NSCLC): EUCTR2017-001409-34-SI, MO39171; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34 [Last Update: 23.07.2018].	A1
335	EUCTR2017-001428-23-NL	WHO ICTRP, NKI-AVL. Study to assess the effect of carboplatin and atezolizumab in patients with metastatic lobular breast cancer: EUCTR2017-001428-23-NL, M17GEL; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001428-23 [Last Update: 09.10.2017].	A1
⁺ 336	EUCTR2017-001483-38-ES	WHO ICTRP, Bayer AG. Phase 1b/2 study of rogaratinib (BAY 1163877) in combination with atezolizumab in urothelial carcinoma: EUCTR2017-001483-38-ES, BAY1163877/19131; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001483-38 [Last Update: 11.06.2018].	A3
⁺ 337	EUCTR2017-001483-38-FR	WHO ICTRP, Bayer AG. Phase 1b/2 study of rogaratinib (BAY 1163877) in combination with atezolizumab in urothelial carcinoma: EUCTR2017-001483-38-FR, BAY1163877/19131;2017-001483-38-ES; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001483-38 [Last Update: 23.07.2018].	A3

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
⁺ 338	EUCTR2017-001979-23-DE	WHO ICTRP, IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest. Comparison of a standard chemotherapy with additional medication for patients with operable gastric cancer: EUCTR2017-001979-23-DE, DANTE/FLOT8;Roche;AIO; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001979-23 [Last Update: 23.07.2018].	A1
⁺ 339	EUCTR2017-002237-29-HU	WHO ICTRP, BioLineRx, Ltd. A Phase Ib/II, Multicenter, Single Arm, Open-Label Study, To Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of the BL-8040 and Atezolizumab Combination for Maintenance Treatment in Subjects with Acute Myeloid Leukemia who are 60 Years or Older - The BATTLE Study: EUCTR2017-002237-29-HU, BL-8040.AML.202; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002237-29 [Last Update: 08.01.2018].	A1
⁺ 340	EUCTR2017-002857-12-DE	WHO ICTRP, F. Hoffman-La Roche Ltd. A 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: EUCTR2017-002857-12-DE, GO40241; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002857-12 [Last Update: 20.08.2018].	A1
341	EUCTR2017-002857-12-HU	WHO ICTRP, F. Hoffman-La Roche Ltd. A 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: EUCTR2017-002857-12-HU, GO40241;2017-002857-12-ES; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002857-12 [Last Update: 30.04.2018].	A1
⁺ 342	EUCTR2017-002857-12-SE	WHO ICTRP, F. Hoffman-La Roche Ltd. A 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: EUCTR2017-002857-12-SE, GO40241;2017-002857-12-DE; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002857-12 [Last Update: 17.09.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
343	EUCTR2017-002857-12-SI	WHO ICTRP, F. Hoffman-La Roche Ltd. A 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: EUCTR2017-002857-12-SI, GO40241;2017-002857-12-DE; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002857-12 [Last Update: 20.08.2018].	A1
344	EUCTR2017-003185-27-FR	WHO ICTRP, GERCOR. A non-comparative randomized phase II study evaluating atezolizumab in combination with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil for the treatment of metastatic or unresectable locally advanced squamous cell anal carcinoma: EUCTR2017-003185-27-FR, C17-02; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003185-27 [Last Update: 23.07.2018].	A1
345	EUCTR2017-003511-20	WHO ICTRP, HOVON Foundation. Imaging with a radioactively-labeled antibody against PDL-1 in patients with lymphoma: EUCTR2017-003511-20-NL, 201700599; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003511-20 [Last Update: 15.10.2018].	A1
346	EUCTR2017-003854-17-NL	WHO ICTRP, Antoni van Leeuwenhoek. Pre-operative capecitabine, oxaliplatin, docetaxel and atezolizumab in gastric cancer (PANDA): EUCTR2017-003854-17-NL, N17PND; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003854-17 [Last Update: 11.06.2018].	A1
347	EUCTR2017-005108-89-SE	WHO ICTRP, Vall d'Hebron Institute of Oncology. A modular multi-Basket trial to improve personalized medicine in cancer patients: EUCTR2017-005108-89-SE, VHIO17002; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005108-89 [Last Update: 03.09.2018].	A1
348	EUCTR2017-005154-11-ES	WHO ICTRP, Spanish Lung Cancer Group. Study to assess efficacy of Atezolizumab in combination with Carboplatin Plus Pemetrexed in patients who are chemotherapy-naïve and have stage IV non-squamous non-small cell lung cancer with asymptomatic brain metastases (ATEZO-BRAIN): EUCTR2017-005154-11-ES, GECP17/05; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005154-11 [Last Update: 18.06.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
349	EUCTR2018-000390-67-BE	WHO ICTRP, Sanofi-aventis recherche & développement. Safety, Preliminary Efficacy and PK of Isatuximab (SAR650984) Alone or in Combination with Atezolizumab in Patients with Advanced Malignancies: EUCTR2018-000390-67-BE, ACT15377; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000390-67 [Last Update: 17.09.2018].	A2
350	EUCTR2018-000603-17-NL	WHO ICTRP, Antoni van Leeuwenhoek. A Phase 2 study of atezolizumab with or without radiotherapy in penile cancer: EUCTR2018-000603-17-NL, N18PER; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000603-17 [Last Update: 01.10.2018].	A1
351	EUCTR2018-000759-41-ES	WHO ICTRP, Roche Farma S.A que realiza el ensayo en España y actúa como representante de F. Hoffmann-La Roche LTD. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib Plus Atezolizumab in BRAFV600 Wild-Type Melanoma with Central Nervous System Metastases and Cobimetinib Plus Atezolizumab and Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Melanoma with Central Nervous System Metastases: EUCTR2018-000759-41-ES, MO39136; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000759-41 [Last Update: 20.08.2018].	A1
352	EUCTR2018-000759-41-HU	WHO ICTRP, F. Hoffman-La Roche Ltd. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib Plus Atezolizumab in BRAFV600 Wild-Type Melanoma with Central Nervous System Metastases and Cobimetinib Plus Atezolizumab and Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Melanoma with Central Nervous System Metastases: EUCTR2018-000759-41-HU, MO39136; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000759-41 [Last Update: 24.09.2018].	A1
353	EUCTR2018-000977-62	WHO ICTRP, Queen Mary University of London. BARBICAN: investigating AKT inhibitors in combination with immunotherapy and chemotherapy in patients with triple negative breast cancer: EUCTR2018-000977-62-GB, 012418QM; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000977-62 [Last Update: 15.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
354	ISRCTN11965217	WHO ICTRP, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. A trial to assess whether the addition of atezolizumab to current standard treatment for patients with relapsed or refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, who are not able to have high dose therapy, improves survival outcomes: ISRCTN11965217, 2016-002654-21;36300; 2017. URL: http://isrctn.com/ISRCTN11965217 [Last Update: 10.09.2018].	A1
355	ISRCTN39816629	WHO ICTRP, University of Leicester. Mesothelioma Stratified Therapy (MiST): A multi-drug phase II trial in malignant mesothelioma: ISRCTN39816629, 2017-003353-41 ;NCT03654833;0627; 2018. URL: http://isrctn.com/ISRCTN39816629 [Last Update: 15.10.2018].	A1
356	JPRN-JapicCTI-132208	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Phase I Clinical Study of MPDL3280A in Patients with Advanced Solid Tumors: JPRN-JapicCTI-132208; 2013. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132208 [Last Update: 26.02.2018].	A1
357	JPRN-JapicCTI-142530	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A Phase 3 Study of Atezolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: JPRN-JapicCTI-142530, NCT02008227; 2014. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142530 [Last Update: 29.01.2018].	A1
358	JPRN-JapicCTI-142596	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A Phase 2 Study of Atezolizumab in Patients With PD-L1 Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: JPRN-JapicCTI-142596, NCT02031458; 2014. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142596 [Last Update: 29.01.2018].	A1
359	JPRN-JapicCTI-142739	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A Study of atezolizumab Compared with Chemotherapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer: JPRN-JapicCTI-142739; 2014. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142739 [Last Update: 29.01.2018].	A1
360	JPRN-JapicCTI-153087	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A Phase III Study of Atezolizumab Treatment Versus Observation as Adjuvant Therapy in Patients With High Risk Muscle Invasive Urothelial Carcinoma After Surgical Resection IMvigor010: JPRN-JapicCTI-153087, NCT02450331; 2015. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153087 [Last Update: 29.01.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
361	JPRN-JapicCTI-163144	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Atezolizumab Adjuvant phase 3 study in Lung Cancer IMpower010: JPRN-JapicCTI-163144, NCT02486718; 2016. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163144 [Last Update: 21.05.2018].	A1
362	JPRN-JapicCTI-163197	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A Phase III Study of atezolizumab in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Patients With Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer IMpower132: JPRN-JapicCTI-163197, NCT02657434; 2016. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163197 [Last Update: 29.01.2018].	A1
363	JPRN-JapicCTI-163282	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A Phase III Study of atezolizumab or Placebo in Combination With Nab-paclitaxel For Patients With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer IMpassion130: JPRN-JapicCTI-163282, NCT02425891; 2016. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163282 [Last Update: 10.09.2018].	A1
364	JPRN-JapicCTI-163303	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer IMpower133: JPRN-JapicCTI-163303; 2016. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163303 [Last Update: 29.01.2018].	A1
365	JPRN-JapicCTI-163325	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A PHASE I STUDY OF CODRITUZUMAB, IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA: JPRN-JapicCTI-163325; 2016. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163325 [Last Update: 29.01.2018].	A1
366	JPRN-JapicCTI-163330	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. PHASE I STUDY OF GDC-0919 AS A SINGLE AGENT AND IN COMBINATION WITH OTHER ANTICANCER DRUGS IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS: JPRN-JapicCTI-163330; 2016. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163330 [Last Update: 29.01.2018].	A5
367	JPRN-JapicCTI-163427	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. FOLLOW-UP STUDY OF ATEZOLIZUMAB FOR UC: JPRN-JapicCTI-163427; 2016. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163427 [Last Update: 10.09.2018].	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
368	JPRN-JapicCTI-173481	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A PHASE III PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB(ANTI-PD-L1 ANTIBODY)AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA AT HIGH RISK OF DEVELOPING METASTASIS FOLLOWING NEPHRECTOMY: JPRN-JapicCTI-173481; 2016. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173481 [Last Update: 29.01.2018].	A1
369	JPRN-JapicCTI-173574	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. IMbassador250: A Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor And Failure of, Ineligibility For, or Refusal of a Taxane Regimen: JPRN-JapicCTI-173574, NCT03016312; 2017. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173574 [Last Update: 11.10.2018].	A1
370	JPRN-JapicCTI-173607	WHO ICTRP, CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Phase I Study of Cobimetinib as a Single Agent or in Combination with other Anticancer Agents in Patients with Advanced Solid Tumors: JPRN-JapicCTI-173607; 2017. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173607 [Last Update: 11.10.2018].	A1
371	JPRN-JapicCTI-173764	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. PHASE I STUDY OF RO6958688 +/- OTHER ANTI-CANCER AGENTS IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS: JPRN-JapicCTI-173764; 2017. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173764 [Last Update: 11.10.2018].	A1
372	JPRN-JapicCTI-173815	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A Phase III Study of MPDL3280A (Atezolizumab) with Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (IMpassion131): JPRN-JapicCTI-173815, NCT03125902; 2017. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173815 [Last Update: 29.01.2018].	A1
373	JPRN-JapicCTI-183836	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (B-FAST): JPRN-JapicCTI-183836, NCT03178552; 2018. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183836 [Last Update: 29.01.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
374	JPRN-JapicCTI-184038	WHO ICTRP, Takashi Seto. A Phase II Study of Atezolizumab with Bevacizumab for Patients with Non-Small Cell Non-Squamous Cell Lung Cancer (At Be Study) (Investigator-Initiated Clinical Trial): JPRN-JapicCTI-184038; 2018. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184038 [Last Update: 20.08.2018].	A1
375	JPRN-JapicCTI-184133	WHO ICTRP, Takashi Seto Kaname Nosaki. Biomarker study of Atezolizumab plus Bevacizumab for PD-L1 High Non-Sq NSCLC: JPRN-JapicCTI-184133; 2018. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184133 [Last Update: 11.10.2018].	A1
376	JPRN-UMIN000031584	WHO ICTRP, West Japan Oncology Group. Phase III study of ramucirumab plus docetaxel versus atezolizumab for PD-L1-negative or weakly positive advanced non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy. (EMERALD study) (WJOG10317L): JPRN-UMIN000031584; 2018. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035952 [Last Update: 30.04.2018].	A1
377	JPRN-UMIN000031888	WHO ICTRP, Saitama medical university International medical Center. Prospective pilot study of anti-PD-L1 antibody therapy in advanced non-small cell lung cancer patients who previously responded to anti-PD-1 antibody: JPRN-UMIN000031888; 2018. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000036280 [Last Update: 30.04.2018].	A1
378	JPRN-UMIN000031978	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. TECENTRIQ Drug Use Surveillance(advanced or recurrent non-small cell lung cancer): JPRN-UMIN000031978; 2018. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000036507 [Last Update: 30.04.2018].	A1
379	JPRN-UMIN000032585	WHO ICTRP, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious disease Center Komagome Hospital. Phase II study of atezolizumab for advanced non-small-cell lung cancer patients not indicative of cytotoxic chemotherapy: JPRN-UMIN000032585; 2018. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037039 [Last Update: 23.07.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
380	JPRN-UMIN000033133	WHO ICTRP, CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Medical Affairs. Prospective multicenter observational study of atezolizumab in patients with unresectable, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: JPRN-UMIN000033133; 2018. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037717 [Last Update: 11.10.2018].	A1
381	JPRN-UMIN000033142	WHO ICTRP, partment of Thoracic Oncology and Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital. Accompanying research of Phase II study of atezolizumab for advanced non-small-cell lung cancer patients not indicative of cytotoxic chemotherapy: JPRN-UMIN000033142; 2018. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037040 [Last Update: 23.07.2018].	A1
382	KCT0002936	WHO ICTRP, Asan Medical Center. A phase II study investigating preoperative combination strategies for immunotherapy in patients with untreated, operable ER+, HER2-negative primary breast cancer: KCT0002936, NCT03395899; 2018. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=11687 [Last Update: 11.10.2018].	A1
383	NCT01375842	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 PDL1 Antibody) to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT01375842, 2011-001422-23;GO27831;PCD4989g; 2011. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01375842 [Last Update: 01.10.2018].	A1
384	NCT01633970	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT01633970, 2012-001422-10;GP28328; 2012. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01633970 [Last Update: 01.10.2018].	A1
385	NCT01656642	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Vemurafenib or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma: NCT01656642, 2012-002738-35;GP28384; 2012. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01656642 [Last Update: 15.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
386	NCT01688206	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Vanucizumab (RO5520985) Alone or in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT01688206, 2011-005877-22;RG7221;BP28179; 2012. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01688206 [Last Update: 15.10.2018].	A5
387	NCT01846416	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) FIR: NCT01846416, 2013-000177-69;GO28625; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01846416 [Last Update: 11.06.2018].	A1
388	NCT01898117	WHO ICTRP, The Netherlands Cancer Institute. Triple-B Study; Carboplatin-cyclophosphamide Versus Paclitaxel With or Without Atezolizumab as First-line Treatment in Advanced Triple Negative Breast Cancer: NCT01898117, 2013-001484-23;NL44403.031.13;M13TNB; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01898117 [Last Update: 09.10.2018].	A1
389	NCT01903993	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum Therapy - "POPLAR": NCT01903993, 2013-001142-34;GO28753; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01903993 [Last Update: 11.06.2018].	A1
⁺ 390	NCT01984242	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 PD-L1 Antibody) as Monotherapy or in Combination With Bevacizumab (Avastin®) Compared to Sunitinib (Sutent®) in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT01984242, 2013-003167-58;WO29074; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01984242 [Last Update: 27.08.2018].	A1
⁺ 391	NCT01988896	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Study of Atezolizumab in Combination With Cobimetinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT01988896, 2013-003329-27;GP28363; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01988896 [Last Update: 09.10.2018].	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
⁺ 392	NCT02008227	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum-Containing Therapy: NCT02008227, 2013-003331-30;GO28915; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02008227 [Last Update: 01.10.2018].	A1
393	NCT02013219	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT02013219, 2013-004382-13;WP29158; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02013219 [Last Update: 17.09.2018].	A1
⁺ 394	NCT02031458	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death - Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02031458, 2013-003330-32;GO28754; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02031458 [Last Update: 20.08.2018].	A1
395	NCT02091141	WHO ICTRP, Genentech, Inc. My Pathway: A Study Evaluating Herceptin/Perjeta, Tarceva, Zelboraf/Cotellic, Erivedge, Alecensa, and Tecentriq Treatment Targeted Against Certain Molecular Alterations in Participants With Advanced Solid Tumors: NCT02091141, PRO 02;ML28897; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02091141 [Last Update: 09.10.2018].	A5
⁺ 396	NCT02108652	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 2): NCT02108652, IMvigor 210;2013-005486-39;GO29293 (Cohort 2); 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02108652 [Last Update: 24.09.2018].	A5
397	NCT02174172	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study to Assess the Safety and Tolerability of Atezolizumab in Combination With Other Immune-Modulating Therapies in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT02174172, 2014-000812-33;GO29322; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02174172 [Last Update: 27.08.2018].	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
⁺ 398	NCT02220842	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Obinutuzumab or Tazemetostat in Participants With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma: NCT02220842, 2014-001812-21;GO29383; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02220842 [Last Update: 20.08.2018].	A1
399	NCT02298153	WHO ICTRP, Incyte Corporation. A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Epcadostat (INCB024360) in Subjects With Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Previously Treated Stage IV Urothelial Carcinoma (ECHO-110): NCT02298153, INCB 24360-110 / ECHO-110; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02298153 [Last Update: 16.12.2017].	A1
⁺ 400	NCT02302807	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer IMvigor211: NCT02302807, 2014-003231-19;GO29294; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02302807 [Last Update: 24.09.2018].	A1
401	NCT02304393	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Selicrelumab (RO7009789) in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors: NCT02304393, 2014-002835-32;BP29392; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02304393 [Last Update: 20.08.2018].	A5
402	NCT02314481	WHO ICTRP, University College L. Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratour Heterogeneity: NCT02314481, 14/0274; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02314481 [Last Update: 16.12.2017].	A5
403	NCT02322814	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. 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: NCT02322814, 2014-002230-32;WO29479; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02322814 [Last Update: 20.08.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
404	NCT02323191	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Emactuzumab and Atezolizumab Administered in Combination in Participants With Advanced Solid Tumors: NCT02323191, 2014-002428-29;RG7155;BP29428; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02323191 [Last Update: 01.10.2018].	A5
405	NCT02350673	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Intravenous (IV) Cergutuzumab Amunaleukin and Atezolizumab in Combination in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors: NCT02350673, 2014-000948-14;BP29435; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02350673 [Last Update: 01.10.2018].	A5
⁺ 406	NCT02366143	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus (+) Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT02366143, 2014-003207-30;GO29436; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02366143 [Last Update: 01.10.2018].	A1
⁺ 407	NCT02367781	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus (+) Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin+Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT02367781, 2014-003206-32;GO29537; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02367781 [Last Update: 17.09.2018].	A1
⁺ 408	NCT02367794	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin + Paclitaxel or Carboplatin + Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) IMpower131: NCT02367794, 2014-003208-59;GO29437; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02367794 [Last Update: 01.10.2018].	A1
409	NCT02400814	WHO ICTRP, University of California D. MPDL3280A and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Non-small Cell Lung Cancer: NCT02400814, UCDCC#251;ML29551;UCDCC#251;P30CA093373;N CI-2014-02629;685389; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02400814 [Last Update: 11.06.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
⁺ 410	NCT02409355	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With Gemcitabine Plus (+) Cisplatin or Carboplatin for PD-L1-Selected Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower111): NCT02409355, 2014-003106-33;GO29432; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02409355 [Last Update: 09.10.2018].	A1
411	NCT02410512	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of MOXR0916 and Atezolizumab (Also Known as MPDL3280A or Anti-PD-L1) in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT02410512, 2015-000516-18;GO29674; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02410512 [Last Update: 27.08.2018].	A5
⁺ 412	NCT02425891	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel for Participants With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion130): NCT02425891, 2014-005490-37;WO29522; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02425891 [Last Update: 01.10.2018].	A1
413	NCT02431208	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 PD-L1 Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Participants With Multiple Myeloma (MM): NCT02431208, GO29695; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02431208 [Last Update: 15.10.2018].	A1
⁺ 414	NCT02450331	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Versus Observation as Adjuvant Therapy in Participants With High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma (UC) After Surgical Resection: NCT02450331, 2014-005603-25;WO29636; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02450331 [Last Update: 09.10.2018].	A1
415	NCT02451423	WHO ICTRP, University of California SF. Neoadjuvant Atezolizumab in Localized Bladder Cancer: NCT02451423, 14524; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02451423 [Last Update: 02.07.2018].	A1
416	NCT02453984	WHO ICTRP, University Medical Center Groningen. MPDL3280A-imaging-IST-UMCG: NCT02453984, MPDL3280A-img-042015; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02453984 [Last Update: 15.10.2018].	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
417	NCT02463994	WHO ICTRP, University of Michigan Cancer Center. A Pilot Study of MPDL3280A and HIGRT in Metastatic NSCLC: NCT02463994, HUM00100387;UMCC 2015.005; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02463994 [Last Update: 11.06.2018].	A1
418	NCT02471846	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of GDC-0919 and Atezolizumab Combination Treatment in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT02471846, 2015-001741-88;GO29779; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02471846 [Last Update: 20.08.2018].	A2
⁺ 419	NCT02478099	WHO ICTRP, University Medical Center Groningen. MPDL3280A-treatment-IST-UMCG: NCT02478099, ML29755; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02478099 [Last Update: 15.10.2018].	A5
⁺ 420	NCT02486718	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer IMpower010: NCT02486718, 2014-003205-15;GO29527; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02486718 [Last Update: 15.10.2018].	A1
421	NCT02495636	WHO ICTRP, Yale University. Phase 2 Study of MPDL3280A Combined With CDX-1401 in NY-ESO 1 (+) IIIB, IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02495636, 1501015233; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02495636 [Last Update: 16.12.2017].	A1
422	NCT02500407	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Safety and Pharmacokinetic Study of BTCT4465A (Mosunetuzumab) as a Single Agent and Combined With Atezolizumab in Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02500407, GO29781; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500407 [Last Update: 15.10.2018].	A1
423	NCT02508870	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Administered Alone or in Combination With Azacitidine in Participants With Myelodysplastic Syndromes: NCT02508870, GO29754; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02508870 [Last Update: 01.10.2018].	A1
424	NCT02525757	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. MPDL3280A With Chemoradiation for Lung Cancer: NCT02525757, NCI-2015-01543;2014-0722; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02525757 [Last Update: 11.06.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
425	NCT02530489	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Triple-Negative First-Line Study: Neoadjuvant Trial of Nab-Paclitaxel and MPDL3280A, a Pdl-1 Inhibitor in Patients With Triple Negative Breast Cancer: NCT02530489, NCI-2015-01537;2014-1043; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02530489 [Last Update: 24.09.2018].	A1
426	NCT02543645	WHO ICTRP, Celldex Therapeutics. A Study of Varlilumab and Atezolizumab in Patients With Advanced Cancer: NCT02543645, CDX1127-06; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02543645 [Last Update: 11.06.2018].	A2
427	NCT02589717	WHO ICTRP, Genentech, Inc. An Expanded Access Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy: NCT02589717, ML29725; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02589717 [Last Update: 14.11.2016].	A1
428	NCT02594384	WHO ICTRP, Lam Therapeutics Inc. A Phase I Dose Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of LAM-002A In Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma (LAM-002A/NHL): NCT02594384, LAM-002A-NHL-CLN01; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02594384 [Last Update: 18.06.2018].	A1
429	NCT02596971	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Either Obinutuzumab Plus Bendamustine or Obinutuzumab Plus (+) Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) in Participants With Follicular Lymphoma (FL) or Rituximab + CHOP in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02596971, 2015-001364-19;BO29563; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02596971 [Last Update: 20.08.2018].	A1
430	NCT02599454	WHO ICTRP, University of California D. Atezolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer: NCT02599454, UCDC#258;ML29955;UCDC#258;NCI-2015-01796;774542; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02599454 [Last Update: 11.06.2018].	A1
431	NCT02605915	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab Combination Treatments in Participants With HER2-Positive and HER2-Negative Breast Cancer: NCT02605915, 2015-002113-29;GO29831; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02605915 [Last Update: 20.08.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
432	NCT02609984	WHO ICTRP, Immune Design. Trial of CMB305 and Atezolizumab in Patients With Sarcoma: NCT02609984, IMDZ-C232; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02609984 [Last Update: 09.07.2018].	A1
433	NCT02620280	WHO ICTRP, Fondazione Michelangelo. Neoadjuvant Therapy in TRIPLe Negative Breast Cancer With antiPDL1: NCT02620280, 2014-005017-23;FM-14-B02; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02620280 [Last Update: 02.07.2018].	A1
434	NCT02630186	WHO ICTRP, Clovis Oncology, Inc. A Phase 1b/2 Study of Safety and Efficacy of Rociletinib in Combination With MPDL3280A in Patients With Advanced or Metastatic EGFR-mutant NSCLC: NCT02630186, CO-1686-032; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02630186 [Last Update: 24.09.2018].	A1
435	NCT02631577	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Obinutuzumab Plus Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: NCT02631577, 2015-002467-42;BO29562; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02631577 [Last Update: 01.10.2018].	A1
436	NCT02650713	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of RO6958688 in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Carcinoembryonic Antigen (CEA)-Positive Solid Tumors: NCT02650713, RG7802;2015-003771-30;WP29945; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02650713 [Last Update: 01.10.2018].	A1
437	NCT02655822	WHO ICTRP, Corvus Pharmaceuticals, Inc. Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CPI-444 Alone and in Combination With Atezolizumab in Advanced Cancers: NCT02655822, CPI-444-001; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02655822 [Last Update: 24.09.2018].	A2
⁺ 438	NCT02657434	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Participants Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower 132): NCT02657434, 2015-003605-42;GO29438; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02657434 [Last Update: 15.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
439	NCT02659384	WHO ICTRP, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. Anti-programmed Cell Death-1 Ligand 1 (aPDL-1) Antibody Atezolizumab, Bevacizumab and Acetylsalicylic Acid in Recurrent Platinum Resistant Ovarian Cancer: NCT02659384, 2015-004601-17;EORTC-1508; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659384 [Last Update: 09.01.2017].	A1
440	NCT02662309	WHO ICTRP, Queen Mary University of London. Preoperative MPDL3280A in Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: NCT02662309, 2015-001112-35;010463QM; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02662309 [Last Update: 27.08.2018].	A1
441	NCT02708680	WHO ICTRP, Syndax Pharmaceuticals. Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab and Entinostat in Patients With aTN Breast Cancer With Phase 1b Lead In: NCT02708680, SNDX-275-0602; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02708680 [Last Update: 20.08.2018].	A1
442	NCT02715531	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of the Safety and Efficacy of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or Other Treatments in Participants With Solid Tumors: NCT02715531, GO30140; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02715531 [Last Update: 15.10.2018].	A1
443	NCT02716038	WHO ICTRP, Columbia University. Neoadjuvant MPDL3280A, Nab-paclitaxel and Carboplatin (MAC) in NSCLC: NCT02716038, AAAQ3153; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02716038 [Last Update: 18.06.2018].	A1
444	NCT02724878	WHO ICTRP, Dana-Farber Cancer Institute. Study of Atezolizumab + Bevacizumab in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02724878, 15-592; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02724878 [Last Update: 11.06.2018].	A1
445	NCT02729896	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02729896, 2015-004845-25;BO29561; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02729896 [Last Update: 01.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
446	NCT02748889	WHO ICTRP, Giuseppe Giaccone. Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer: NCT02748889, 2015-1380; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02748889 [Last Update: 16.07.2018].	A1
447	NCT02763579	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC): NCT02763579, 2015-004861-97;GO30081; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02763579 [Last Update: 15.10.2018].	A1
448	NCT02784483	WHO ICTRP, Yale University. Pilot Study Of Anti-Programmed Death Ligand-1 (Anti-PD-L1, Atezolizumab) In Asymptomatic Myeloma: NCT02784483, 1511016813; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02784483 [Last Update: 18.01.2018].	A1
449	NCT02788279	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab and Atezolizumab Monotherapy Versus Regorafenib in Participants With Metastatic Colorectal Adenocarcinoma (COTEZO IMblaze370): NCT02788279, 2016-000202-11;GO30182; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02788279 [Last Update: 18.06.2018].	A1
450	NCT02792192	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab Alone and in Combination With Bacille Calmette-Guérin (BCG) in High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Participants: NCT02792192, WO29635; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02792192 [Last Update: 09.10.2018].	A5
451	NCT02794571	WHO ICTRP, Genentech, Inc. Safety and Pharmacokinetics (PK) of Escalating Doses of MTIG7192A as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Tumors: NCT02794571, 2016-000944-33;GO30103; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02794571 [Last Update: 24.09.2018].	A5
⁺ 452	NCT02807636	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT02807636, 2016-000250-35;WO30070; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02807636 [Last Update: 10.09.2018].	A6

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
453	NCT02813785	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy: NCT02813785, YO29232; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02813785 [Last Update: 20.08.2018].	A1
454	NCT02814669	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Safety and Tolerability of Atezolizumab (ATZ) in Combination With Radium-223 Dichloride (R-223-D) in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Progressed Following Treatment With an Androgen Pathway Inhibitor: NCT02814669, 2015-003606-17;BO30013; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02814669 [Last Update: 01.10.2018].	A1
455	NCT02825940	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study to Assess the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Atezolizumab Administered Intravenously (IV) as a Single Agent or in Combination With Chemotherapy in Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT02825940, YO29233; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02825940 [Last Update: 09.10.2018].	A5
456	NCT02839707	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride With Atezolizumab and/or Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer: NCT02839707, NCI-2016-01081;NRG-GY009;NRG-GY009;NRG-GY009;U10CA180868;UG1CA189867;NCI-2016-01081; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02839707 [Last Update: 09.10.2018].	A1
457	NCT02844816	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab in Treating Patients With Recurrent BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer: NCT02844816, NCI-2016-01104;S1605;S1605;U10CA180888;NCI-2016-01104; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02844816 [Last Update: 15.10.2018].	A5
458	NCT02846623	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Atezolizumab (PD-L1 mAb) in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Patients With Relapsed Refractory or High-Risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02846623, NCI-2017-00183;2015-1097; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02846623 [Last Update: 15.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
459	NCT02848651	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab as First-line Monotherapy for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02848651, ML39237; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02848651 [Last Update: 17.09.2018].	A1
460	NCT02849496	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Olaparib and Atezolizumab Either Alone or in Combination in Treating Patients With Stage III-IV Triple Negative Breast Cancer: NCT02849496, NCI-2016-01130;1608018258;10020;10020;UM1CA186644;UM1CA186686;UM1CA186688;UM1CA186689;UM1CA186691;UM1CA186709;NCI-2016-01130; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02849496 [Last Update: 01.10.2018].	A1
461	NCT02862275	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab in Treating Patients With Cancer Following Adoptive Cell Transfer: NCT02862275, NCI-2016-01232;PJC-023;10014;10014;UM1CA186644;NCI-2016-01232; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02862275 [Last Update: 17.09.2018].	A1
462	NCT02873195	WHO ICTRP, Academic and Community Cancer Research United. Capecitabine and Bevacizumab With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer: NCT02873195, NCI-2016-01263;RU021416I;P30CA015083;RU021416I; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02873195 [Last Update: 20.08.2018].	A1
463	NCT02876224	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Study of Cobimetinib in Combination With Atezolizumab and Bevacizumab in Participants With Gastrointestinal and Other Tumors: NCT02876224, 2016-000584-16;CO39083; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02876224 [Last Update: 20.08.2018].	A1
464	NCT02883062	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Carboplatin and Paclitaxel With or Without Atezolizumab Before Surgery in Treating Patients With Newly Diagnosed, Stage II-III Triple-Negative Breast Cancer: NCT02883062, NCI-2016-01301;201706104;10013;10013;UM1CA186704;NCI-2016-01301; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02883062 [Last Update: 20.08.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
465	NCT02891824	WHO ICTRP, ARCAGY/ GINECO GROUP. ATALANTE: Atezolizumab vs Placebo Phase III Study in Late Relapse Ovarian Cancer Treated With Chemotherapy+Bevacizumab: NCT02891824, GINECO-OV236b; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02891824 [Last Update: 16.12.2017].	A1
466	NCT02892318	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered in Combination With Immunomodulatory Agents in Participants With Acute Myeloid Leukemia (AML): NCT02892318, GO30139; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02892318 [Last Update: 15.10.2018].	A1
467	NCT02902029	WHO ICTRP, University Hospital E. Evaluating the Efficacy and Safety of a Sequencing Schedule of Cobimetinib Plus Vemurafenib Followed by Immunotherapy With an Anti- PD-L1 Antibody in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma: NCT02902029, ImmunoCobiVem_2015; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02902029 [Last Update: 11.06.2018].	A1
468	NCT02908672	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated BRAFv600 Mutation-Positive Patients With Metastatic or Unresectable Locally Advanced Melanoma: NCT02908672, 2016-002482-54;CO39262; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02908672 [Last Update: 01.10.2018].	A1
469	NCT02912559	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Combination Chemotherapy With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage III Colon Cancer and Deficient DNA Mismatch Repair: NCT02912559, NCI-2016-01417;A021502;A021502;A021502;U10CA180821;NCI-2016-01417; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02912559 [Last Update: 15.10.2018].	A1
470	NCT02914470	WHO ICTRP, The Netherlands Cancer Institute. Carboplatin-cyclophosphamide Combined With Atezolizumab: NCT02914470, N16LOG; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02914470 [Last Update: 11.06.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
471	NCT02919449	WHO ICTRP, Vyriad, Inc. Trial of Measles Virotherapy in Combination With Atezolizumab in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02919449, VYR-MV1-101; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02919449 [Last Update: 18.06.2018].	A1
472	NCT02921269	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab and Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer: NCT02921269, NCI-2016-01430;17-183;10010;10010;UM1CA186691;NCI-2016-01430; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02921269 [Last Update: 24.09.2018].	A1
473	NCT02926833	WHO ICTRP, Kite, A Gilead Company. A Study Evaluating KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02926833, KTE-C19-106; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02926833 [Last Update: 11.06.2018].	A1
474	NCT02927301	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC3): NCT02927301, ML39236; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02927301 [Last Update: 09.10.2018].	A1
⁺ 475	NCT02928406	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract: NCT02928406, 2016-002625-11;MO29983; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02928406 [Last Update: 15.10.2018].	A5
476	NCT02935361	WHO ICTRP, University of Southern California. Guadecitabine and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic Leukemia That Is Refractory or Relapsed: NCT02935361, NCI-2016-01233;9L-16-3;P30CA014089;9L-16-3; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935361 [Last Update: 16.07.2018].	A1
⁺ 477	NCT02951767	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 1): NCT02951767, IMvigor 210;2013-005486-39;GO29293 (Cohort 1); 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02951767 [Last Update: 24.09.2018].	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
⁺ 478	NCT02982694	WHO ICTRP, Vall d'Hebron Institute of Oncology. Study With Atezolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Chemotherapy Resistant, MSI-like, Colorectal Cancer: NCT02982694, 2016-002001-19; VHIO16001 - EORTC 1604; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02982694 [Last Update: 12.02.2018].	A1
479	NCT02989584	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Phase II Study of Atezolizumab in Combination With Cisplatin + Gemcitabine Before Surgery to Remove the Bladder Cancer: NCT02989584, 16-1428; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02989584 [Last Update: 01.10.2018].	A1
⁺ 480	NCT02992912	WHO ICTRP, Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. Atezolizumab With Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Metastatic Tumours: NCT02992912, 2335/2015;2015-005464-42; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02992912 [Last Update: 16.12.2017].	A5
481	NCT02994576	WHO ICTRP, Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. Atezolizumab as Induction Therapy in Non-small Cell Lung Cancer: NCT02994576, 2016/2362;2016-000270-38; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02994576 [Last Update: 10.09.2018].	A1
482	NCT02997228	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Combination Chemotherapy, Bevacizumab, and/or Atezolizumab in Treating Patients With Deficient DNA Mismatch Repair Metastatic Colorectal Cancer: NCT02997228, NCI-2016-01961;NRG-GI004/S1610;NRG-GI004;NRG-GI004;U10CA180868;NCI-2016-01961; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02997228 [Last Update: 15.10.2018].	A1
483	NCT03014648	WHO ICTRP, Liza Villaruz, MD. Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03014648, 16-153; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03014648 [Last Update: 15.10.2018].	A1
⁺ 484	NCT03016312	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostrate Cancer (mCRPC) After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor And Failure of, Ineligibility For, or Refusal of a Taxane Regimen: NCT03016312, 2016-003092-22;CO39385; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03016312 [Last Update: 15.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
485	NCT03023423	WHO ICTRP, Janssen Research & Development, LLC. A Study of Daratumumab in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03023423, 2016-002579-83;54767414LUC2001;CR108256; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03023423 [Last Update: 27.08.2018].	A1
486	NCT03024216	WHO ICTRP, University of Hawaii. Clinical Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1) and Sipuleucel-T in Patients Who Have Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer: NCT03024216, Rosser-2015-4; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03024216 [Last Update: 23.07.2018].	A1
487	NCT03024437	WHO ICTRP, Roberto Pili. Atezolizumab in Combination With Entinostat and Bevacizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03024437, IUSCC-0574; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03024437 [Last Update: 18.01.2018].	A1
488	NCT03029832	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of MOXR0916 in Combination With Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Are Ineligible for Cisplatin-Based Therapy: NCT03029832, 2016-004165-58;GO39590; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03029832 [Last Update: 02.07.2018].	A3
489	NCT03038100	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Versus Placebo in Combination With Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab in Participants With Newly-Diagnosed Stage III or Stage IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer: NCT03038100, 2016-003472-52;YO39523; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03038100 [Last Update: 15.10.2018].	A1
490	NCT03050060	WHO ICTRP, University of Washington. Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer: NCT03050060, NCI-2016-01816;9712;P30CA015704;9712; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03050060 [Last Update: 26.02.2018].	A1
491	NCT03059667	WHO ICTRP, Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. Immunotherapy as Second-line in Patient With Small Cell Lung Cancer: NCT03059667, IFCT-1603; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03059667 [Last Update: 11.06.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
492	NCT03063762	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Therapeutic Activity of RO6874281 as a Combination Therapy in Participants With Unresectable Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT03063762, 2016-003528-22;BP39365; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03063762 [Last Update: 01.10.2018].	A1
493	NCT03073525	WHO ICTRP, Gradalis, Inc. Trial of Atezolizumab and Vigil for Advanced Gynecological Cancers (A Companion Study to CL-PTL-119): NCT03073525, CL-PTL-126; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03073525 [Last Update: 11.06.2018].	A1
494	NCT03074513	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Atezolizumab and Bevacizumab in Rare Solid Tumors: NCT03074513, NCI-2017-00501;2016-0861; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03074513 [Last Update: 24.09.2018].	A5
495	NCT03087864	WHO ICTRP, Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam. PDL-1 Targeting in Resectable Oesophageal Cancer: NCT03087864, 2016_325; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03087864 [Last Update: 16.07.2018].	A1
496	NCT03093922	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Study of Two Dosing Schedules of Atezolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment for Metastatic Bladder Cancer: NCT03093922, 16-1621; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03093922 [Last Update: 09.07.2018].	A1
497	NCT03101280	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Combination Study of Rucaparib and Atezolizumab in Participants With Advanced Gynecologic Cancers and Triple-Negative Breast Cancer: NCT03101280, 2016-002610-47;WO39409; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03101280 [Last Update: 09.10.2018].	A1
498	NCT03102242	WHO ICTRP, Alliance Foundation Trials, LLC. Atezolizumab Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC: NCT03102242, AFT-16; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03102242 [Last Update: 22.01.2018].	A1
499	NCT03108131	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Cobimetinib and Atezolizumab in Advanced Rare Tumors: NCT03108131, 2016-0869; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03108131 [Last Update: 02.07.2018].	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
500	NCT03115801	WHO ICTRP, Weill Medical College of Cornell University. A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers: NCT03115801, 1606017369; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03115801 [Last Update: 20.08.2018].	A2
501	NCT03120676	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Study of Atezolizumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: NCT03120676, 17-191; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03120676 [Last Update: 29.01.2018].	A1
502	NCT03125902	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab and Paclitaxel Versus Placebo and Paclitaxel in Participants With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC): NCT03125902, 2016-004024-29;MO39196; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03125902 [Last Update: 15.10.2018].	A1
503	NCT03125928	WHO ICTRP, Fox Chase Cancer Center. Clinical Trial of Atezolizumab With Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer: NCT03125928, 17-1010;BR-093; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03125928 [Last Update: 20.08.2018].	A1
504	NCT03127007	WHO ICTRP, Grand hôpital de Charleroi. Safety and Efficacy of Atezolizumab Combined to Preoperative Radio-chemotherapy in Localized Rectal Cancer: NCT03127007, ONCOGHdC2015_02; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03127007 [Last Update: 16.12.2017].	A1
505	NCT03133390	WHO ICTRP, New York University School of Medicine. Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Cisplatin-ineligible Patients: NCT03133390, 16-01918; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03133390 [Last Update: 18.06.2018].	A3
506	NCT03138889	WHO ICTRP, Nektar Therapeutics. A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) and of NKTR-214 in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03138889, 16-214-05; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03138889 [Last Update: 01.10.2018].	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
507	NCT03141684	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab in Treating Patients With Newly Diagnosed and Metastatic Alveolar Soft Part Sarcoma That Cannot Be Removed by Surgery: NCT03141684, NCI-2016-01040;17-C-007;CC 17-C-0074;10005;10005;ZIABC011078;NCI-2016-01040; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03141684 [Last Update: 24.09.2018].	A1
508	NCT03147040	WHO ICTRP, The Netherlands Cancer Institute. AssessinG Efficacy of Carboplatin and ATezOlizumab in Metastatic Lobular Breast Cancer: NCT03147040, M17GEL; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03147040 [Last Update: 16.12.2017].	A1
509	NCT03148418	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study in Participants Previously Enrolled in a Genentech- and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd-Sponsored Atezolizumab Study (IMbrella A): NCT03148418, 2016-005189-75;BO39633; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03148418 [Last Update: 15.10.2018].	A5
510	NCT03154827	WHO ICTRP, BioLineRx, Ltd. A Phase Ib/II, Multicenter, Single Arm, Open-Label Study, To Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of the BL-8040 and Atezolizumab Combination for Maintenance Treatment in Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are 60 Years or Older - The BATTLE Study: NCT03154827, BL-8040.AML.202; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03154827 [Last Update: 23.07.2018].	A1
511	NCT03158389	WHO ICTRP, University Hospital Heidelberg. NCT Neuro Master Match - N ² M ² (NOA-20): NCT03158389, 2015-002752-27;NCT-2014-0235/N2M2; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03158389 [Last Update: 11.06.2018].	A5
512	NCT03164993	WHO ICTRP, Oslo University Hospital. Atezolizumab Combined With Immunogenic Chemotherapy in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer: NCT03164993, ML39079_ALICE; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03164993 [Last Update: 03.09.2018].	A1
513	NCT03170960	WHO ICTRP, Exelixis. Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03170960, XL184-021; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03170960 [Last Update: 09.10.2018].	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
514	NCT03174197	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Atezolizumab (aPDL1) + Temozolomide and Radiation for Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM): NCT03174197, NCI-2017-01619;2016-0867; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03174197 [Last Update: 16.07.2018].	A1
515	NCT03175432	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Study of BEvacizumab in Combination With ATezolizumab in Patients With Untreated Melanoma Brain Metastases: NCT03175432, 2016-0866; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03175432 [Last Update: 11.06.2018].	A1
516	NCT03178851	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Cobimetinib (Targeted Therapy) Plus Atezolizumab (Immunotherapy) in Participants With Advanced Melanoma Whose Cancer Has Worsened During or After Treatment With Previous Immunotherapy and Atezolizumab Monotherapy in Participants With Previously Untreated Advanced Melanoma: NCT03178851, 2016-004402-34;CO39721; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03178851 [Last Update: 20.08.2018].	A1
517	NCT03179943	WHO ICTRP, Fox Chase Cancer Center. Atezolizumab + Guadecitabine in Patients With Checkpoint Inhibitor Refractory or Resistant Urothelial Carcinoma: NCT03179943, SU2C-AACR-CT08-17;GU-114; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03179943 [Last Update: 02.07.2018].	A5
518	NCT03181100	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Atezolizumab Combinations With Chemotherapy for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinomas: NCT03181100, NCI-2017-01519;2016-0916; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03181100 [Last Update: 20.08.2018].	A1
519	NCT03193190	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Participants With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (Morpheus-Pancreatic Cancer): NCT03193190, 2016-004126-42;WO39608; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03193190 [Last Update: 10.09.2018].	A1
520	NCT03199885	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer: NCT03199885, NCI-2017-01119;NRG-BR004;NRG-BR004;U10CA180868;NCI-2017-01119; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03199885 [Last Update: 24.09.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
521	NCT03201458	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab With or Without Cobimetinib in Treating Patients With Metastatic Bile Duct Cancer That Cannot Be Removed by Surgery or Gallbladder Cancer: NCT03201458, NCI-2017-01127;ETCTN10139;10139;10139;UM1CA186691;NCI-2017-01127; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03201458 [Last Update: 01.10.2018].	A1
522	NCT03202316	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Study of Triple Combination of Atezolizumab + Cobimetinib + Eribulin (ACE) in Patients With Recurrent/Metastatic Inflammatory Breast Cancer: NCT03202316, NCI-2017-01601;2016-0890; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03202316 [Last Update: 16.07.2018].	A1
523	NCT03206047	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab, Guadecitabine, and CDX-1401 Vaccine in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer: NCT03206047, NCI-2017-01030;I 285416;10017;10017;P30CA016056;NCI-2017-01030; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03206047 [Last Update: 09.10.2018].	A1
524	NCT03206203	WHO ICTRP, Vanderbilt-Ingram Cancer Center. Carboplatin With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage IV Triple Negative Breast Cancer: NCT03206203, NCI-2017-01150;VICC BRE 15136; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03206203 [Last Update: 15.10.2018].	A1
525	NCT03208712	WHO ICTRP, University of Michigan Cancer Center. Radium-223 and Atezolizumab in Patients With Urothelial Carcinoma With Bone Metastases Who Have Had Disease Progression After Platinum-Based Chemotherapy: NCT03208712, HUM00126822;UMCC 2017.023; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03208712 [Last Update: 20.08.2018].	A1
526	NCT03228368	WHO ICTRP, First Affiliated Hospital of Zhejiang University. The Predicted Potential of Quantitative T Cell Repertoire(TCR) in Anti-PD-L1 Treatment in NSCLC Patients: NCT03228368, TCR-1; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03228368 [Last Update: 16.12.2017].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
527	NCT03228537	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab, Pemetrexed Disodium, Cisplatin, and Surgery With or Without Radiation Therapy in Treating Patients With Stage I-III Pleural Malignant Mesothelioma: NCT03228537, NCI-2017-01230;S1619;S1619;U10CA180888;NCI-2017-01230; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03228537 [Last Update: 01.10.2018].	A1
528	NCT03232593	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab (Tecentriq®) in Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)-Approved Indication(s): NCT03232593, ML39313; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03232593 [Last Update: 09.10.2018].	A5
529	NCT03237780	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab With or Without Eribulin Mesylate in Treating Patients With Recurrent Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer: NCT03237780, NCI-2017-01388;PHII-150;10100;10100;UM1CA186717;NCI-2017-01388; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03237780 [Last Update: 24.09.2018].	A3
530	NCT03256344	WHO ICTRP, Amgen. A Safety Study of Talimogene Laherparepvec Combined With Atezolizumab for Triple Negative Breast Cancer and Colorectal Cancer With Liver Metastases: NCT03256344, 20140299; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03256344 [Last Update: 16.07.2018].	A1
531	NCT03262454	WHO ICTRP, National Cancer Center K. Sequential Hypofractionated Radiotherapy Followed by Anti-PD-L1 Atezolizumab for SCLC: NCT03262454, ML39728;NCC2017-0229; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03262454 [Last Update: 25.06.2018].	A1
532	NCT03267940	WHO ICTRP, Halozyme Therapeutics. Study of PEGPH20 With CIS and GEM; PEGPH20 With Atezolizumab, CIS, and GEM; and CIS and GEM Alone in Subjects With Previously Untreated, Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Adenocarcinoma: NCT03267940, Halo-110-101; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03267940 [Last Update: 24.09.2018].	A1
533	NCT03272217	WHO ICTRP, Arjun Balar, MD. Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Previously Untreated Metastatic/Unresectable Urothelial Cancer: NCT03272217, HCRN GU15-215; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03272217 [Last Update: 23.07.2018].	A3

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
⁺ 534	NCT03273153	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Cobimetinib Plus Atezolizumab Versus Pembrolizumab in Participants With Previously Untreated Advanced BRAFv600 Wild-Type Melanoma: NCT03273153, 2016-004387-18;CO39722; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03273153 [Last Update: 20.08.2018].	A1
535	NCT03276468	WHO ICTRP, The Lymphoma Academic Research Organisation. Evaluation of Atezolizumab-Venetoclax-Obinutuzumab Combination in Relapse/Refractory Lymphomas: NCT03276468, GATA; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03276468 [Last Update: 15.10.2018].	A1
536	NCT03280563	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Hormone Receptor (HR)-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Breast Cancer: NCT03280563, 2017-000335-14;CO39611; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03280563 [Last Update: 03.09.2018].	A1
537	NCT03281369	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer (G/GEJ) (Morpheus-Gastric Cancer): NCT03281369, 2016-004529-17;YO39609; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03281369 [Last Update: 20.08.2018].	A1
⁺ 538	NCT03281954	WHO ICTRP, NSABP Foundation Inc. Clinical Trial of Neoadjuvant Chemotherapy With Atezolizumab or Placebo in Patients With Triple-Negative Breast Cancer Followed After Surgery by Atezolizumab or Placebo: NCT03281954, 2017-002771-25;MO39875;NSABP B-59/GBG 96-GeparDouze; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03281954 [Last Update: 01.10.2018].	A1
539	NCT03288545	WHO ICTRP, Astellas Pharma Global Development, Inc. A Safety Study of Enfortumab Vedotin Plus Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Patients With Urothelial Bladder Cancer (EV-103): NCT03288545, SGN22E-002; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03288545 [Last Update: 10.09.2018].	A5
540	NCT03289962	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of RO7198457 (Personalized Cancer Vaccine PCV) as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Tumors: NCT03289962, 2017-001475-23;GO39733; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03289962 [Last Update: 20.08.2018].	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
541	NCT03292172	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. 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: NCT03292172, 2017-001147-13;NP39487; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03292172 [Last Update: 09.10.2018].	A1
542	NCT03311334	WHO ICTRP, Boston Biomedical I. A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors: NCT03311334, BBI-DSP7888-102CI; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03311334 [Last Update: 24.09.2018].	A5
543	NCT03312530	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination With Venetoclax, With or Without Atezolizumab, in Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: NCT03312530, 2017-000830-68;BO39813; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03312530 [Last Update: 20.08.2018].	A1
544	NCT03316417	WHO ICTRP, Hospices Civils de Lyon. Study of Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: NCT03316417, 69HCL17_0475; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03316417 [Last Update: 16.12.2017].	A5
545	NCT03321643	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab, Gemcitabine, Oxaliplatin, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: NCT03321643, NCI-2017-01957;PHI-96;10126;10126;UM1CA186717;NCI-2017-01957; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03321643 [Last Update: 20.08.2018].	A1
546	NCT03321695	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of the Safety of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer in Argentina: NCT03321695, ML39852; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03321695 [Last Update: 08.01.2018].	A1
547	NCT03330886	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of the Safety of Atezolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma in Argentina: NCT03330886, ML39853; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03330886 [Last Update: 19.02.2018].	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
548	NCT03337698	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus- Non-Small Cell Lung Cancer): NCT03337698, 2017-001267-21;BO39610; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03337698 [Last Update: 20.08.2018].	A1
549	NCT03340376	WHO ICTRP, Universitaire Ziekenhuizen Leuven. Doxorubicin Alone Versus Atezolizumab Alone Versus Doxorubicin and Atezolizumab in Recurrent Cervical Cancer: NCT03340376, BGOG-cx3; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03340376 [Last Update: 11.06.2018].	A1
550	NCT03340558	WHO ICTRP, Niharika Mettu. Atezolizumab Monotherapy vs Atezolizumab Plus Cobimetinib in Liver Metastases From Colorectal Cancer: NCT03340558, Pro00085578; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03340558 [Last Update: 15.10.2018].	A1
551	NCT03353831	WHO ICTRP, AGO Research GmbH. Atezolizumab With Bevacizumab and Chemotherapy vs Bevacizumab and Chemotherapy in Early Relapse Ovarian Cancer: NCT03353831, AGO-OVAR 2.29; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03353831 [Last Update: 24.09.2018].	A1
552	NCT03357224	WHO ICTRP, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. PARCT: Trial of Atezolizumab in Relapsed/Refractory Cutaneous T Cell Lymphoma (CTCL): NCT03357224, EORTC 1652-CLTF; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03357224 [Last Update: 20.08.2018].	A1
553	NCT03359239	WHO ICTRP, Matthew Galsky. Atezolizumab Given in Combination With a Personalized Vaccine in Patients With Urothelial Cancer: NCT03359239, GCO 16-1387; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03359239 [Last Update: 20.08.2018].	A1
554	NCT03363867	WHO ICTRP, Peter MacCallum Cancer Centre A. BEACON - Targeting the C1 Subtype of High Grade Serous Ovarian Cancer: NCT03363867, BEACON; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03363867 [Last Update: 01.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
555	NCT03369964	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With an Immunotherapy Agent Investigated With or Without Anti-Cd20 Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: NCT03369964, 2017-002587-41;GO40150; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03369964 [Last Update: 11.06.2018].	A1
556	NCT03371017	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of the Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Chemotherapy for Patients With Early Relapsing Recurrent Triple-Negative Breast Cancer: NCT03371017, 2016-005119-42;MO39193; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03371017 [Last Update: 15.10.2018].	A1
557	NCT03371992	WHO ICTRP, Nilogen Oncosystems. Pilot Study of Nilogen 3D-EX and Its Ability to Predict Therapeutic Response to Anti-PD1 or Anti-PDL1 in NSCLC: NCT03371992, NO88352235; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03371992 [Last Update: 11.06.2018].	A1
558	NCT03386721	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Study to Evaluate the Therapeutic Activity of RO6874281 as a Combination Therapy in Participants With Advanced and/or Metastatic Solid Tumors: NCT03386721, 2017-003182-94;BP40234; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03386721 [Last Update: 24.09.2018].	A5
559	NCT03394885	WHO ICTRP, Duke University. Atezolizumab With Neoadjuvant Chemotherapy for Patients With Newly-Diagnosed Advanced-Stage Ovarian Cancer: NCT03394885, Pro00079313; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03394885 [Last Update: 20.08.2018].	A1
560	NCT03395899	WHO ICTRP, Queen Mary University of London. Pre-operative Immunotherapy Combination Strategies in Breast Cancer: NCT03395899, 2016-004424-38;011604QM; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03395899 [Last Update: 18.01.2018].	A1
561	NCT03399643	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate The Effectiveness Of Atezolizumab In Patients With Inoperable Locally-Advanced Or Metastatic Urothelial Carcinoma Of The Urinary Tract (Announce): NCT03399643, ML39704; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03399643 [Last Update: 09.10.2018].	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
562	NCT03417544	WHO ICTRP, Nancy Lin, MD. Atezolizumab + Pertuzumab + Trastuzumab In CNS Mets In BC: NCT03417544, 17-546; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03417544 [Last Update: 05.03.2018].	A1
563	NCT03421288	WHO ICTRP, IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest. Phase II Study of Atezolizumab + FLOT vs. FLOT Alone in Patients With Gastric Cancer and GEJ: NCT03421288, 2017-001979-23;MO30039;AIO-STO-0317;DANTE/FLOT8; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03421288 [Last Update: 01.10.2018].	A1
564	NCT03422523	WHO ICTRP, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. Atezolizumab, Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Relapsed or Refractory DLBCL Not Suitable for High-dose Therapy: NCT03422523, 2016-002654-21;RHM CAN1219; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03422523 [Last Update: 20.08.2018].	A1
565	NCT03424005	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (Morpheus-TNBC): NCT03424005, 2017-002038-21;CO40115; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03424005 [Last Update: 17.09.2018].	A1
566	NCT03434379	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Compared With Sorafenib in Patients With Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma IMbrave150: NCT03434379, 2017-003691-31;YO40245; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03434379 [Last Update: 09.10.2018].	A1
567	NCT03438318	WHO ICTRP, Checkmate Pharmaceuticals. Study Evaluating CMP-001 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03438318, CMP-001-003; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03438318 [Last Update: 02.07.2018].	A1
568	NCT03448835	WHO ICTRP, The Netherlands Cancer Institute. Neoadjuvant Capecitabine, Oxaliplatin, Docetaxel and Atezolizumab in Resectable Gastric and GE-junction Cancer (PANDA): NCT03448835, N17PND; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03448835 [Last Update: 11.06.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
569	NCT03452137	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A 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: NCT03452137, 2017-003302-40;WO40242; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03452137 [Last Update: 09.10.2018].	A1
570	NCT03455556	WHO ICTRP, Mayo Clinic. Anetumab Ravtansine and Atezolizumab in Treating Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: NCT03455556, NCI-2018-00307;MC1711;P30CA015083;MC1711; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03455556 [Last Update: 27.08.2018].	A1
571	NCT03456063	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Neoadjuvant Atezolizumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Patients With Resectable Stage II, IIIA, or Select IIIB Non-Small Cell Lung Cancer (IMpower030): NCT03456063, GO40241; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03456063 [Last Update: 09.10.2018].	A1
572	NCT03463057	WHO ICTRP, Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. The Feasibility and Clinical Efficacy of Atezolizumab Consolidation Treatment in High Risk (PI 2) DLBCL: NCT03463057, 2017-002605-35;HO151; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03463057 [Last Update: 24.09.2018].	A1
573	NCT03464942	WHO ICTRP, Peter MacCallum Cancer Centre A. Stereotactic Radiation and Immunotherapy in Patients With Advanced Triple Negative Breast Cancer: NCT03464942, 17/013; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03464942 [Last Update: 11.06.2018].	A1
574	NCT03465891	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Study of the PD-L1 Inhibitor Atezolizumab With or Without Low-dose, Local Radiation in Patients With Relapsed or Refractory Advanced Stage Follicular Lymphoma: NCT03465891, 17-360; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03465891 [Last Update: 11.06.2018].	A1
575	NCT03473756	WHO ICTRP, Bayer. Phase 1b/2 Study of Rogaratinib (BAY1163877) in Combination With Atezolizumab in Urothelial Carcinoma: NCT03473756, 2017-001483-38;19131; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03473756 [Last Update: 09.10.2018].	A3

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
576	NCT03474094	WHO ICTRP, Centre Leon Berard. Clinical and Biological Activity of an Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Operable Localised Soft Tissue Sarcomas Patients to be Treated With Radiotherapy: NCT03474094, RT-Immune (ET16-132); 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03474094 [Last Update: 09.10.2018].	A1
577	NCT03483012	WHO ICTRP, Dana-Farber Cancer Institute. Atezolizumab + Stereotactic Radiosurgery in Triple-negative Breast Cancer and Brain Metastasis: NCT03483012, 17-519; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03483012 [Last Update: 11.06.2018].	A1
578	NCT03498222	WHO ICTRP, Queen Mary University of London. Study in Patients With Tumours Requiring Arginine to Assess ADI-PEG 20 With Atezolizumab, Pemetrexed and Carboplatin: NCT03498222, 012375QM; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03498222 [Last Update: 11.06.2018].	A5
579	NCT03498521	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Phase II Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site: NCT03498521, 2017-003040-20;MX39795; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03498521 [Last Update: 15.10.2018].	A1
580	NCT03502785	WHO ICTRP, Inovio Pharmaceuticals. INO-5401 + INO-9012 in Combination With Atezolizumab in Locally Advanced Unresectable or Metastatic/Recurrent Urothelial Carcinoma: NCT03502785, UCa-001; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03502785 [Last Update: 10.09.2018].	A5
581	NCT03513952	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab and CYT107 in Treating Participants With Locally Advanced, Inoperable, or Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT03513952, NCI-2018-00684;CITN-14;CITN-14;P30CA015704;U01CA154967;NCI-2018-00684; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03513952 [Last Update: 24.09.2018].	A3
582	NCT03519295	WHO ICTRP, GERCOR - Multidisciplinary Oncology Cooperative Group. A Study of mDCF in Combination or Not With Atezolizumab in Advanced Squamous Cell Anal Carcinoma: NCT03519295, SCARCE C17-02; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03519295 [Last Update: 16.07.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
583	NCT03526432	WHO ICTRP, University of Oklahoma. Phase II Study of Atezolizumab + Bevacizumab in Endometrial Cancer: NCT03526432, 9178; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03526432 [Last Update: 20.08.2018].	A1
584	NCT03526900	WHO ICTRP, Spanish Lung Cancer Group. Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-naïve Patients With Asymptomatic Brain Metastasis: NCT03526900, GECP 17/05_ATEZO-BRAIN; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03526900 [Last Update: 15.10.2018].	A1
585	NCT03533283	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. An Open-Label Phase IB Study of RO7082859 and Atezolizumab in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT03533283, NP39488; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03533283 [Last Update: 01.10.2018].	A1
586	NCT03540420	WHO ICTRP, Norwegian University of Science and Technology. Atezolizumab After Concurrent Chemo-radiotherapy Versus Chemo-radiotherapy Alone in Limited Disease Small-cell Lung Cancer: NCT03540420, 2017-004572-62;2017-11-03BHG; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03540420 [Last Update: 01.10.2018].	A1
587	NCT03548428	WHO ICTRP, Centre Antoine Lacassagne. Stereotaxic Body Irradiation of Oligometastase in Sarcoma (Stereosarc): NCT03548428, 2017_16; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03548428 [Last Update: 09.07.2018].	A1
588	NCT03554083	WHO ICTRP, Mayo Clinic. Neoadjuvant Combination Targeted and Immunotherapy for Patients With High-Risk Stage III Melanoma: NCT03554083, NCI-2018-01018;MC1776;P30CA015083;MC1776; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03554083 [Last Update: 10.09.2018].	A1
589	NCT03555149	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (Morpheus-CRC): NCT03555149, 2017-004566-99;CO39612; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03555149 [Last Update: 01.10.2018].	A1
590	NCT03556839	WHO ICTRP, Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario. Platinum Chemotherapy Plus Paclitaxel With Bevacizumab and Atezolizumab in Metastatic Carcinoma of the Cervix: NCT03556839, 2018-000367-83;ENGOT-Cx10;GEICO 68-C;BEATcc; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03556839 [Last Update: 09.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
591	NCT03559647	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. The Effectiveness Of Atezolizumab In Patients With Locally-Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Prior Chemotherapy: NCT03559647, ML39885; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03559647 [Last Update: 09.10.2018].	A1
592	NCT03563716	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of MTIG7192A in Combination With Atezolizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03563716, 2018-000280-81;GO40290; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03563716 [Last Update: 01.10.2018].	A1
593	NCT03566485	WHO ICTRP, Vanderbilt-Ingram Cancer Center. Atezolizumab and Cobimetinib or Idasanutlin in Participants With Stage IV or Unresectable Recurrent Estrogen Receptor Positive Breast Cancer: NCT03566485, NCI-2018-01159;VICC BRE 17107; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03566485 [Last Update: 09.07.2018].	A1
594	NCT03577132	WHO ICTRP, Seoul National University Hospital. The Efficacy of Neoadjuvant Atezolizumab Treatment in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer: NCT03577132, SeoulNUHUro_Atezolizumab; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03577132 [Last Update: 20.08.2018].	A1
595	NCT03595592	WHO ICTRP, Fondazione Michelangelo. Neoadjuvant Treatment of HER2 Positive Early High-risk and Locally Advanced Breast Cancer: NCT03595592, 2017-000981-31;FM-17-B01; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03595592 [Last Update: 20.08.2018].	A1
596	NCT03598270	WHO ICTRP, Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario. Platinum-based Chemotherapy With Atezolizumab and Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer (ANITA): NCT03598270, 2018-000366-11;ENGOT-Ov41;GEICO 69-O;ANITA; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03598270 [Last Update: 20.08.2018].	A1
597	NCT03600701	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab and Cobimetinib in Treating Patients With Metastatic, Recurrent, or Refractory Non-small Cell Lung Cancer: NCT03600701, NCI-2017-01812;10166;10166;UM1CA186691;NCI-2017-01812; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03600701 [Last Update: 24.09.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
598	NCT03603184	WHO ICTRP, Mario Negri Institute for Pharmacological Research. Atezolizumab Trial in Endometrial Cancer - AtTend: NCT03603184, IRFMN-EN-7556; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03603184 [Last Update: 17.09.2018].	A1
599	NCT03612791	WHO ICTRP, Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. Trial Assessing the Inhibitor of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Immune Checkpoint Atezolizumab: NCT03612791, 2017/2608;2017-003622-33; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03612791 [Last Update: 20.08.2018].	A1
600	NCT03614949	WHO ICTRP, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. SBRT and Atezolizumab in the Management of Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer: NCT03614949, ML40521;MCC-19662; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03614949 [Last Update: 20.08.2018].	A1
601	NCT03616691	WHO ICTRP, Samsung Medical Center. Atezolizumab Monotherapy and Consequent Therapy With Atezolizumab Plus Bevacizumab for NSCLC: NCT03616691, 2018-05-170; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03616691 [Last Update: 20.08.2018].	A1
602	NCT03618953	WHO ICTRP, Turnstone Biologics, Inc. This is a Trial of MG1-E6E7 With Ad-E6E7 and Atezolizumab in Patients With HPV Associated Cancers: NCT03618953, Ad-MG1-E6E7-002; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03618953 [Last Update: 09.10.2018].	A1
603	NCT03620435	WHO ICTRP, McGill University Health Center. Trimodal Therapy Plus Atezolizumab in Muscle-invasive Bladder Cancer: NCT03620435, ML-39576; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03620435 [Last Update: 20.08.2018].	A5
604	NCT03625141	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib Plus Atezolizumab in BRAFV600 Wild-type Melanoma With Central Nervous System Metastases and Cobimetinib Plus Atezolizumab and Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-positive Melanoma With Central Nervous System Metastases: NCT03625141, MO39136; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03625141 [Last Update: 20.08.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
605	NCT03628716	WHO ICTRP, Bavarian Nordic. CV301 Combined With PD-1/L1 Blockade in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer: NCT03628716, CV301-BLD-001; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03628716 [Last Update: 20.08.2018].	A5
606	NCT03637764	WHO ICTRP, Sanofi. Safety, Preliminary Efficacy and PK of Isatuximab (SAR650984) Alone or in Combination With Atezolizumab in Patients With Advanced Malignancies: NCT03637764, 2018-000390-67;U1111-1202-0839;ACT15377; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03637764 [Last Update: 09.10.2018].	A5
607	NCT03644823	WHO ICTRP, Oslo University Hospital. Combinatory ImmunoTherapy-1 (Com-IT-1) Irradiation and PD-1 Blockade in Locally Advanced / Advanced NSCLC: NCT03644823, COM-IT-1; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03644823 [Last Update: 10.09.2018].	A1
608	NCT03645330	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical. A Study of Atezolizumab in Patients With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: NCT03645330, J-TAIL; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03645330 [Last Update: 17.09.2018].	A1
609	NCT03647956	WHO ICTRP, The University of Hong Kong. Atezolizumab in Combination With Bevacizumab, Carboplatin and Pemetrexed for EGFR-mutant Metastatic NSCLC Patients After Failure of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: NCT03647956, ML40560; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03647956 [Last Update: 15.10.2018].	A1
610	NCT03650348	WHO ICTRP, Pieris Pharmaceuticals, Inc. PRS-343 in Combination With Atezolizumab in HER2-Positive Solid Tumors: NCT03650348, PRS-343-PCS_08_18; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03650348 [Last Update: 10.09.2018].	A5
611	NCT03654833	WHO ICTRP, University of Leicester. Mesothelioma Stratified Therapy (MiST) : A Multi-drug Phase II Trial in Malignant Mesothelioma: NCT03654833, 0627; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03654833 [Last Update: 10.09.2018].	A1
612	NCT03673787	WHO ICTRP, Institute of Cancer Research UK. A Trial of Ipatasertib in Combination With Atezolizumab: NCT03673787, CCR4720; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03673787 [Last Update: 24.09.2018].	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
613	NCT03689855	WHO ICTRP, Washington University School of Medicine. Ramucirumab and Atezolizumab After Progression on Any Immune Checkpoint Blocker in NSCLC: NCT03689855, 18-x304; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03689855 [Last Update: 09.10.2018].	A1
614	NCT03693014	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors: NCT03693014, 18-359; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03693014 [Last Update: 09.10.2018].	A5
615	NCT03694262	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab in Untreated Locally Advanced or Metastatic Clear Cell or Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT03693573, MO39939; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03693573 [Last Update: 09.10.2018].	A1
616	NCT03693573	WHO ICTRP, Medical College of Wisconsin. The EndoBARR Trial (Endometrial Bevacizumab, Atezolizumab, Rucaparib): NCT03694262, PRO; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03694262 [Last Update: 09.10.2018].	A1
617	NCT03695380	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Clinical Study of Cobimetinib Administered in Combination With Niraparib, With or Without Atezolizumab to Patients With Advanced Platinum-sensitive Ovarian Cancer: NCT03695380, 2018-000631-27;YO40482; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03695380 [Last Update: 09.10.2018].	A1
618	NCT03697850	WHO ICTRP, Unicancer. Atezolizumab After Chemoradiotherapy for MIBC Patients Not Eligible for Radical Cystectomy: NCT03697850, UC-0160/1715; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03697850 [Last Update: 15.10.2018].	A1
619	NCT03698461	WHO ICTRP, Asan Medical Center. Treatment of Colorectal Liver Metastases With Immunotherapy and Bevacizumab: NCT03698461, ASA-1; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03698461 [Last Update: 15.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
620	PER-017-16	WHO ICTRP, F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., A Study of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared with Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Patients who are Chemotherapy-Naive and have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: PER-017-16, GO29438;NCT02657434;NCT02657434;2015-003605-42; 2016. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=017-16 [Last Update: 11.10.2018].	A1
621	PER-027-15	WHO ICTRP, F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL + BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER: PER-027-15, GO29436; 2015. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=027-15 [Last Update: 11.10.2018].	A1
622	PER-028-15	WHO ICTRP, F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + NAB-PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN + NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY-NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER: PER-028-15, GO29437; 2015. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=028-15 [Last Update: 11.10.2018].	A1
623	RPCEC00000280	WHO ICTRP, Roche Servicios S.A. A Study of the Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Chemotherapy for Patients With Early Relapsing Recurrent Triple-Negative Breast Cancer: RPCEC00000280, MO39193; 2018. URL: http://rpec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000280-En [Last Update: 11.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
EU-CTR			
624	2011-001422-23	EudraCT, Genentech Inc. A PHASE I, OPEN LABEL, DOSE ESCALATION STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) ADMINISTERED INTRAVENOUSLY AS A SINGLE AGENT TO PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTA: 2011-001422-23, PCD4989g. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001422-23 . Last Update: 00_0000	A1
625	2013-000177-69	EudraCT, Genentech, Inc. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) IN PATIENTS WITH PD-L1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER: 2013-000177-69, GO28625. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000177-69 . Last Update: 00_0000	A1
626	2013-001142-34	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche. Ltd. A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER: 2013-001142-34, GO28753. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001142-34 . Last Update: 00_0000	A1
627	2013-001484-23	EudraCT, BOOG Study Center. Biomarker discovery randomized phase IIb trial with carboplatin-cyclophosphamide versus paclitaxel with or without atezolizumaB as first-line treatment in advanced triple negative Breast cancer: 2013-001484-23, Triple-B. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001484-23 . Last Update: 00_0000	A1
628	2013-003167-58	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE II, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) ADMINISTERED AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CAR: 2013-003167-58, WO29074. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003167-58 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
629	2013-003330-32	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF MPDL3280A IN PATIENTS WITH PD L1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER: 2013-003330-32, GO28754. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003330-32 . Last Update: 00_0000	A1
630	2013-003331-30	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CAN: 2013-003331-30, GO28915. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003331-30 . Last Update: 00_0000	A1
631	2013-005486-39	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF MPDL3280A IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER: 2013-005486-39, GO29293. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005486-39 . Last Update: 00_0000	A5
632	2014-001017-61	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A MULTICENTRE RANDOMISED CLINICAL TRIAL OF BIOMARKER-DRIVEN MAINTENANCE TREATMENT FOR FIRST-LINE METASTATIC COLORECTAL CANCER (MODUL): 2014-001017-61, MO29112. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001017-61 . Last Update: 00_0000	A1
633	2014-002230-32	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd., realizado en España por Roche Farma S.A. A MULTISTAGE, PHASE II, STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF COBIMETINIB IN COMBINATION WITH PACLITAXEL AS FIRST-LINE TREATMENT FOR PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER: 2014-002230-32, WO29479. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002230-32 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
634	2014-002835-32	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, DOSE-ESCALATION PHASE IB STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND THERAPEUTIC ACTIVITY OF RO7009789 (CD40 AGONIST) IN COMBINATION WI: 2014-002835-32, BP29392. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002835-32 . Last Update: 00_0000	A5
635	2014-003083-21	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH A PLATINUM AGENT (CISPLATIN OR CARBOPLATIN) IN COMBINATION WITH EITHER PEMETREXED OR GEMCITABINE FOR: 2014-003083-21, GO29431. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21 . Last Update: 00_0000	A1
636	2014-003106-33	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PDL1 ANTIBODY) COMPARED WITH GEMCITABINE+CISPLATIN OR CARBOPLATIN FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOU: 2014-003106-33, GO29432. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003106-33 . Last Update: 00_0000	A1
637	2014-003205-15	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH BEST SUPPORTIVE CARE FOLLOWING ADJUVANT CISPLATIN-BASED CHEMOTHE: 2014-003205-15, GO29527. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003205-15 . Last Update: 00_0000	A1
638	2014-003206-32	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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 CHEMOT: 2014-003206-32, GO29537. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003206-32 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
639	2014-003207-30	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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+PACLITAXE: 2014-003207-30, GO29436. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003207-30 . Last Update: 00_0000	A1
640	2014-003208-59	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION: 2014-003208-59, GO29437. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003208-59 . Last Update: 00_0000	A1
641	2014-003231-19	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR M: 2014-003231-19, GO29294. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003231-19 . Last Update: 00_0000	A1
642	2014-004684-20	EudraCT, Roche Farma S.A en nombre de F. Hoffmann-La Roche LTD. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (Anti?PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATEDADVANCED RENAL CELL CARCINOMA: 2014-004684-20, WO29637. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004684-20 . Last Update: 00_0000	A1
643	2014-004697-41	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. AN EARLY-PHASE, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ANTI-PD-L1 ANTIBODY (MPDL3280A) IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED SOLID TUMORS: 2014-004697-41, GO29664. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004697-41 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
644	2014-005017-23	EudraCT, Fondazione Michelangelo - Avanzamento dello studio e cura dei tumori. Neo-Adjuvant study with the PDL1-directed antibody in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab-paclitaxel and carboplatin: 2014-005017-23, FM-14-B02. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005017-23 . Last Update: 00_0000	A1
645	2014-005490-37	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL COMPARED WITH PLACEBO WITH NAB-PACLITAXEL FOR PATIENTS WITH P: 2014-005490-37, WO29522. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005490-37 . Last Update: 00_0000	A1
646	2014-005603-25	EudraCT, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) VERSUS OBSERVATION AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH PD-L1-SELECTED, HIGH RISK MUSCLE INVASIVE BLADDER C: 2014-005603-25, WO29636. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005603-25 . Last Update: 00_0000	A1
647	2015-000269-30	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. AN OPEN-LABEL, MULTICOHORT, PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN ADVANCED SOLID TUMORS: 2015-000269-30, MO29518. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000269-30 . Last Update: 00_0000	A1
648	2015-000907-19	EudraCT, University Medical Center Groningen. MPDL3280A treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung, bladder and triple negative breast cancer after investigational imaging: 2015-000907-19, ML29755. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000907-19 . Last Update: 00_0000	A1
649	2015-001112-35	EudraCT, Queen Mary University of London. A phase II study investigating preoperative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder: 2015-001112-35, 010463QM. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001112-35 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
650	2015-002467-42	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of Atezolizumab in combination with obinutuzumab plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: 2015-002467-42, BO29562. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002467-42 . Last Update: 00_0000	A1
651	2015-002752-27	EudraCT, University Hospital Heidelberg. Umbrella protocol for phase I/IIa trials of molecularly matched targeted therapies plus radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma without MGMT promoter methylation: NCT Neuro Maste: 2015-002752-27, NCT-2014-0235/N2M2. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002752-27 . Last Update: 00_0000	A1
652	2015-003605-42	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED COMPARED WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED: 2015-003605-42, GO29438. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003605-42 . Last Update: 00_0000	A1
653	2015-004105-16	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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 (STAG: 2015-004105-16, MO29872. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004105-16 . Last Update: 00_0000	A1
654	2015-004189-27	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE II STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB OR ATEZOLIZUMAB-PLACEBO IN PATIENTS W: 2015-004189-27, WO30085. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004189-27 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
655	2015-004601-17	EudraCT, European Organisation For Research and Treatment of Cancer. A phase II study of the anti-PDL1 antibody atezolizumab, bevacizumab and acetylsalicylic acid to investigate safety and efficacy of this combination in recurrent platinum-resistant ovarian, fallopi: 2015-004601-17, 1508-GCG. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004601-17 . Last Update: 00_0000	A1
656	2015-004845-25	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and ritu: 2015-004845-25, BO29561. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004845-25 . Last Update: 00_0000	A1
657	2015-004861-97	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE I/III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF CARBOPLATIN PLUS ETOPOSIDE WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB (ANTIPD-L1 ANTIBODY) IN PATIENTS WITH UNTREATED EXTENSIVE-STAGE SMALL CE: 2015-004861-97, GO30081. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004861-97 . Last Update: 00_0000	A1
658	2015-005007-86	EudraCT, Kite Pharma, Inc. A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1): 2015-005007-86, KTE-C19-101. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86 . Last Update: 00_0000	A1
659	2015-005008-27	EudraCT, Kite Pharma, Inc. A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-C19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2): 2015-005008-27, KTE-C19-102. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27 . Last Update: 00_0000	A1
660	2015-005097-37	EudraCT, University Hospital Essen. A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti-: 2015-005097-37, ImmunoCobiVem_2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005097-37 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
661	2015-005464-42	EudraCT, Gustave Roussy. A phase II study to assess the efficacy of the anti-PD-L1 antibody atezolizumab (MPDL3280A) administered with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) in patients with metastatic tumours: 2015-005464-42, 2335/2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005464-42 . Last Update: 00_0000	A1
662	2015-005471-24	EudraCT, ARCAGY-GINECO. A randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chem: 2015-005471-24, GINECO-OV236b. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005471-24 . Last Update: 00_0000	A1
663	2016-000202-11	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A Phase III, open-label, multicenter, three-arm, randomized study to investigate the efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in patients wi: 2016-000202-11, GO30182. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000202-11 . Last Update: 00_0000	A1
664	2016-000250-35	EudraCT, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI?PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH GEMCITABINE/CARBOPLATIN VERSUS GEMCITABINE/CARBOPLATIN ALONE I: 2016-000250-35, WO30070. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000250-35 . Last Update: 00_0000	A6
665	2016-000547-14	EudraCT, BGOG-UZLeuven. BGOG-cx3: Prospective randomized Phase II trial comparing doxorubicin alone versus atezolizumab alone versus doxorubicin and atezolizumab in recurrent cervical cancer: 2016-000547-14, BGOG-cx3. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000547-14 . Last Update: 00_0000	A1
666	2016-001881-27	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma at high risk of developi: 2016-001881-27, WO39210. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001881-27 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
667	2016-002001-19	EudraCT, VHIO. 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 mole: 2016-002001-19, VHIO-16001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002001-19 . Last Update: 00_0000	A1
668	2016-002482-54	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE III, DOUBLE-BLINDED, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB VERSUS PLACEBO PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB IN PREVIOUSLY UNTREATED BRAFV600 M: 2016-002482-54, CO39262. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002482-54 . Last Update: 00_0000	A1
669	2016-002579-83	EudraCT, Janssen-Cilag International NV. A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab Alone in Subjects with Previously Treated Advanced or Metastatic N: 2016-002579-83, 54767414LUC2001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83 . Last Update: 00_0000	A1
670	2016-002625-11	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. AN OPEN LABEL, SINGLE ARM, MULTICENTER, SAFETY STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL OR NON-UROTHELIAL CARCINOMA OF THE URINARY TRACT: 2016-002625-11, MO29983. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002625-11 . Last Update: 00_0000	A5
671	2016-002654-21	EudraCT, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. A PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB WITH RITUXIMAB, GEMCITABINE AND OXALIPLATIN IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA WHO ARE NOT CANDIDATES FOR HIGH-DOSE THERAPY: 2016-002654-21, RHMCAN1219. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002654-21 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
672	2016-003092-22	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH ENZALUTAMIDE VERSUS ENZALUTAMIDE ALONE IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE: 2016-003092-22, CO39385. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003092-22 . Last Update: 00_0000	A1
673	2016-003472-52	EudraCT, Roche Farma S.A.U que realiza el ensayo en España y que actua como representante de F.Hoffmann-La Roche Ltd. 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 STA: 2016-003472-52, YO39523. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003472-52 . Last Update: 00_0000	A1
674	2016-003579-22	EudraCT, Roche Farma S.A. que realiza el ensayo en España y que actua como representante de F.Hoffmann-La Roche. 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 LYMP: 2016-003579-22, MO39107. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003579-22 . Last Update: 00_0000	A1
675	2016-003695-47	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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: 2016-003695-47, WO39391. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003695-47 . Last Update: 00_0000	A1
676	2016-003795-49	EudraCT, Ifct. A randomized multicenter, open label, controlled and non-comparative phase II study of anti PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung can: 2016-003795-49, IFCT-1603. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003795-49 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
677	2016-004024-29	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH PACLITAXEL COMPARED WITH PLACEBO WITH PACLITAXEL FOR PATIENTS: 2016-004024-29, MO39196. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004024-29 . Last Update: 00_0000	A1
678	2016-004126-42	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER,RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC PANCREATIC DUC: 2016-004126-42, WO39608. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004126-42 . Last Update: 00_0000	A1
679	2016-004165-58	EudraCT, Genentech I. A PHASE II, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF MOXR0916 IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB VERSUS ATEZOLIZUMAB ALONE IN PATIENTS WITH UNTREATED LOCALLY ADVANCED OR ME: 2016-004165-58, GO39590. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004165-58 . Last Update: 00_0000	A3
680	2016-004387-18	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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 AD: 2016-004387-18, CO39722. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004387-18 . Last Update: 00_0000	A1
681	2016-004424-38	EudraCT, Queen Mary University of London. A phase II study investigating preoperative combination strategies for immunotherapy in patients with untreated, operable ER+, HER2-negative primary breast cancer: 2016-004424-38, 011604QM. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004424-38 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
682	2016-004526-41	EudraCT, Grand hôpital de Charleroi. A PHASE Ib/II STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB COMBINED WITH RADIO-CHEMOTHERAPY IN A PREOPERATIVE SETTING FOR PATIENTS WITH LOCALIZED RECTAL CANCER (R-IMMUNE): 2016-004526-41, ONCOGHdC2015-02. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004526-41 . Last Update: 00_0000	A1
683	2016-004529-17	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED, UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED UNRESE: 2016-004529-17, YO39609. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004529-17 . Last Update: 00_0000	A1
684	2016-004734-22	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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 WI: 2016-004734-22, WO39392. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004734-22 . Last Update: 00_0000	A1
685	2016-004744-11	EudraCT, Academic Medical Center. PDL-1 targeting in resectable oesophageal cancer: a phase IB feasibility study of Atezolizumab and chemoradiation (PERFECT): 2016-004744-11, PERFECT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004744-11 . Last Update: 00_0000	A1
686	2016-005019-42	EudraCT, Centre Léon Bérard. A European, multicenter, randomized, open-label, Phase II trial aiming to assess the clinical and biological activity of an anti-PD-L1 (atezolizumab) in operable localized soft tissue sarcomas pati: 2016-005019-42, ET16-132. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005019-42 . Last Update: 00_0000	A1
687	2016-005061-31	EudraCT, LYSARC. A PHASE II TRIAL EVALUATING COMBINATION OF ATEZOLIZUMAB, WITH VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB FOR RELAPSED/REFRACTORY LYMPHOMAS: 2016-005061-31, GATA. Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
688	2016-005119-42	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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 LOC: 2016-005119-42, MO39193. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005119-42 . Last Update: 00_0000	A1
689	2016-005189-75	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2016-005189-75, BO39633. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005189-75 . Last Update: 00_0000	A5
690	2017-000076-28	EudraCT, Roche Farma S.A que realiza el ensayo. 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) HARBORIN: 2017-000076-28, BO29554. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28 . Last Update: 00_0000	A1
691	2017-000202-37	EudraCT, AGO Research GmbH. Atezolizumab in combination with Bevacizumab and Chemotherapy versus Bevacizumab and Chemotherapy in recurrent ovarian cancer a randomized Phase III trial: 2017-000202-37, AGO-OVAR2.29. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000202-37 . Last Update: 00_0000	A1
692	2017-000358-20	EudraCT, G1 Therapeutics. Phase 2 Study of Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: 2017-000358-20, G1T28-05. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000358-20 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
693	2017-000794-37	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, MULTI-COHORT STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS: 2017-000794-37, WO39760. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000794-37 . Last Update: 00_0000	A1
694	2017-000830-68	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE IB/II STUDY OF COBIMETINIB ADMINISTERED AS SINGLE AGENT AND IN COMBINATION WITH VENETOCLAX, WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB, IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: 2017-000830-68, BO39813. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000830-68 . Last Update: 00_0000	A1
695	2017-001267-21	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL: 2017-001267-21, BO39610. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001267-21 . Last Update: 00_0000	A1
696	2017-001319-36	EudraCT, BioClin Therapeutics, Inc. A Dose Escalation, Expansion Study of Vofatamab (B 701) Alone, Plus Docetaxel, or Versus Docetaxel in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma who have Relapsed After: 2017-001319-36, FIERCE-21(B-701-U21). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36 . Last Update: 00_0000	A1
697	2017-001409-34	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE III/IV, SINGLE ARM, MULTICENTER STUDY OF ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ) TO INVESTIGATE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY IN PREVIOUSLY-TREATED PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL C: 2017-001409-34, MO39171. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34 . Last Update: 00_0000	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
698	2017-001428-23	EudraCT, NKI-AVL. AssessinG Efficacy of carboplatin and ATezOlizumab in metastatic Lobular breast cancer: GELATO-trial: 2017-001428-23, M17GEL. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001428-23 . Last Update: 00_0000	A1
699	2017-001483-38	EudraCT, Bayer AG. An international, multicenter, Phase 1b/2 study of rogaratinib (BAY 1163877) in combination with atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with FGFR-positive locally adv: 2017-001483-38, BAY1163877/19131. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001483-38 . Last Update: 00_0000	A3
700	2017-001912-13	EudraCT, Kite Pharma, Inc. A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleuceel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5): 2017-001912-13, KTE-C19-105. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13 . Last Update: 00_0000	A1
701	2017-001979-23	EudraCT, IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest. 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 ju: 2017-001979-23, DANTE/FLOT8. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001979-23 . Last Update: 00_0000	A1
702	2017-002038-21	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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-NEGAT: 2017-002038-21, CO40115. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002038-21 . Last Update: 00_0000	A1
703	2017-002237-29	EudraCT, BioLineRx, Ltd. A Phase Ib/II, Multicenter, Single Arm, Open-Label Study, To Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of the BL-8040 and Atezolizumab Combination for Maintenance Treatment in Subjects with Ac: 2017-002237-29, BL-8040.AML.202. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002237-29 . Last Update: 00_0000	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
704	2017-002474-39	EudraCT, VACCIBODY A.S. An open labelled first human dose phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO immunotherapy in patients with locally advanced or me: 2017-002474-39, VBN-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39 . Last Update: 00_0000	A2
705	2017-002605-35	EudraCT, HOVON Foundation. A phase II study evaluating the feasibility and clinical efficacy of atezolizumab consolidation treatment in high risk diffuse large B-cell lymphoma: 2017-002605-35, HO151. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002605-35 . Last Update: 00_0000	A1
706	2017-002771-25	EudraCT, NSABP Foundation. 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 A: 2017-002771-25, NSABP_B-59/GBG96. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002771-25 . Last Update: 00_0000	A1
707	2017-002857-12	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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 I: 2017-002857-12, GO40241. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002857-12 . Last Update: 00_0000	A1
708	2017-003040-20	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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 chemoth: 2017-003040-20, MX39795. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003040-20 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
709	2017-003182-94	EudraCT, Roche Farma S.A que realiza el ensayo en España y actua como representante de F Hoffmann-La Roche LTD. AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, PHASE II STUDY TO EVALUATE THE THERAPEUTIC ACTIVITY OF RO6874281, AN IMMUNOCYTOKINE, CONSISTING OF INTERLEUKIN-2 VARIANT (IL-2V) TARGETING FIBROBLAST ACTIVATION PROTEIN-: 2017-003182-94, BP40234. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003182-94 . Last Update: 00_0000	A1
710	2017-003185-27	EudraCT, GERCOR. A non-comparative randomized 2:1 phase II study of docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in combination or not with atezolizumab in patients with metastatic or unresectable locally advanced squa: 2017-003185-27, C17-02. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003185-27 . Last Update: 00_0000	A1
711	2017-003302-40	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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 LOCA: 2017-003302-40, WO40242. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003302-40 . Last Update: 00_0000	A1
712	2017-003511-20	EudraCT, HOVON Foundation. Molecular imaging of zirconium-89-labeled atezolizumab in high-risk diffuse large B-cell lymphoma prior to atezolizumab treatment: 2017-003511-20, 201700599. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003511-20 . Last Update: 00_0000	A1
713	2017-003680-35	EudraCT, European Organisation For Research and Treatment of Cancer. 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): 2017-003680-35, 1652-CLTF. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003680-35 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
714	2017-003691-31	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2017-003691-31, YO40245. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003691-31 . Last Update: 00_0000	A1
715	2017-003854-17	EudraCT, Antoni van Leeuwenhoek. Neoadjuvant capecitabine, oxaliplatin, docetaxel and atezolizumab in non-metastatic, resectable gastric and GE-junction cancer: 2017-003854-17, N17PND. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003854-17 . Last Update: 00_0000	A1
716	2017-003947-39	EudraCT, Spanish Long Cancer Group. A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challenge as second or further line in patients with advanced non - small cell lung cancer: 2017-003947-39, GEC17/02. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39 . Last Update: 00_0000	A1
717	2017-005108-89	EudraCT, Vall d'Hebron Institute of Oncology. Basket of Baskets: A Modular, Open-label, Phase II, Multicentre Study To Evaluate Targeted Agents in Molecularly Selected Populations With Advanced Solid Tumors: 2017-005108-89, VHIO17002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005108-89 . Last Update: 00_0000	A1
718	2017-005154-11	EudraCT, Spanish Lung Cancer Group. Phase II non-randomized study of Atezolizumab (MPDL3280A) in combination with Carboplatin Plus Pemetrexed in patients who are chemotherapy-naïve and have stage IV non-squamous non-small cell lung c: 2017-005154-11, GEC17/05. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005154-11 . Last Update: 00_0000	A1
719	2018-000280-81	EudraCT, Genentech I. A PHASE II, RANDOMIZED, BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF MTIG7192A, AN ANTI-TIGIT ANTIBODY, IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB IN CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC N: 2018-000280-81, GO40290. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000280-81 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
720	2018-000367-83	EudraCT, Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario. A Randomized Phase III Trial of Platinum Chemotherapy plus Paclitaxel with Bevacizumab and Atezolizumab versus Platinum Chemotherapy plus Paclitaxel and Bevacizumab in Metastatic (stage IVB), Persi: 2018-000367-83, ENGOT-Cx10/GEICO68-C/BEATcc. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000367-83 . Last Update: 00_0000	A1
721	2018-000390-67	EudraCT, Sanofi-aventis recherche & developpement. A Phase 1/2 open-label, multi-center, safety, preliminary efficacy and pharmacokinetic (PK) study of isatuximab (SAR650984) in combination with atezolizumab or isatuximab alone in patients with adv: 2018-000390-67, ACT15377. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000390-67 . Last Update: 00_0000	A2
722	2018-000603-17	EudraCT, Antoni van Leeuwenhoek. PERICLES (PEnille cancer Radio- and Immunotherapy CLinical Exploration Study) a Phase 2 study of atezolizumab with or without radiotherapy in penile cancer: 2018-000603-17, N18PER. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000603-17 . Last Update: 00_0000	A1
723	2018-000759-41	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE II TWO COHORT STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN BRAFV600 WILD-TYPE MELANOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM METASTASES AND COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZU: 2018-000759-41, MO39136. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000759-41 . Last Update: 00_0000	A1
724	2018-000977-62	EudraCT, Queen Mary University of London. 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: 2018-000977-62, 012418QM. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000977-62 . Last Update: 00_0000	A1
725	2018-001807-35	EudraCT, Unicancer. Phase II study of maintenance anti-PD-L1 treatment with atezolizumab after chemoradiotherapy for muscle-infiltrating bladder cancer patients not eligible for radical cystectomy: Bladder Sparing: 2018-001807-35, GETUG-AFU35UC-0160-1715. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001807-35 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund			
726	2013-001142-34	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche. Ltd. A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER PLATINUM FAILURE: 2013-001142-34. Last Update: 00_0000	A1
727	2013-003167-58	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE II, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) ADMINISTERED AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA: 2013-003167-58. Last Update: 00_0000	A1
728	2013-003330-32	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF MPDL3280A IN PATIENTS WITH PD L1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER: 2013-003330-32. Last Update: 00_0000	A1
729	2013-003331-30	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY: 2013-003331-30. Last Update: 00_0000	A1
730	2013-005486-39	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF MPDL3280A IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER: 2013-005486-39. Last Update: 00_0000	A5
731	2014-001017-61	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A MULTICENTRE RANDOMISED CLINICAL TRIAL OF BIOMARKER-DRIVEN MAINTENANCE TREATMENT FOR FIRST-LINE METASTATIC COLORECTAL CANCER (MODUL): 2014-001017-61. Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
732	2014-003083-21	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH A PLATINUM AGENT (CISPLATIN OR CARBOPLATIN) IN COMBINATION WITH EITHER PEMETREXED OR GEMCITABINE FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS OR SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER: 2014-003083-21. Last Update: 00_0000	A1
733	2014-003106-33	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PDL1 ANTIBODY) COMPARED WITH GEMCITABINE+CISPLATIN OR CARBOPLATIN FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER: 2014-003106-33. Last Update: 00_0000	A1
734	2014-003205-15	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH BEST SUPPORTIVE CARE FOLLOWING ADJUVANT CISPLATIN-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH COMPLETELY RESECTED STAGE IB-IIIa NON-SMALL CELL LUNG CANCER: 2014-003205-15. Last Update: 00_0000	A1
735	2014-003206-32	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2014-003206-32. Last Update: 00_0000	A1
736	2014-003207-30	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2014-003207-30. Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
737	2014-003208-59	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2014-003208-59. Last Update: 00_0000	A1
738	2014-003231-19	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY: 2014-003231-19. Last Update: 00_0000	A1
739	2014-004684-20	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF Atezolizumab (Anti-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNTINIB IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA: 2014-004684-20. Last Update: 00_0000	A1
740	2014-004697-41	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2014-004697-41. Last Update: 00_0000	A1
741	2014-005017-23	PharmNet.Bund, Fondazione Michelangelo - Avanzamento dello studio e cura dei tumori. Neo-Adjuvant study with the PDL1-directed antibody in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab-paclitaxel and carboplatin: 2014-005017-23. Last Update: 00_0000	A1
742	2014-005490-37	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL COMPARED WITH PLACEBO WITH NAB-PACLITAXEL FOR PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER: 2014-005490-37. Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
743	2014-005603-25	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) VERSUS OBSERVATION AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH RISK MUSCLE INVASIVE UROTHELIAL CARCINOMA AFTER SURGICAL RESECTION: 2014-005603-25. Last Update: 00_0000	A1
744	2015-000269-30	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. AN OPEN-LABEL, MULTICOHORT, PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN ADVANCED SOLID TUMORS: 2015-000269-30. Last Update: 00_0000	A1
745	2015-001112-35	PharmNet.Bund, Queen Mary University of London. A phase II study investigating preoperative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder: 2015-001112-35. Last Update: 00_0000	A1
746	2015-002752-27	PharmNet.Bund, University Hospital Heidelberg. Umbrella protocol for phase I/IIa trials of molecularly matched targeted therapies plus radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma without MGMT promoter methylation: NCT Neuro Master Match - N ² M ² (NOA-20): 2015-002752-27. Last Update: 00_0000	A1
747	2015-004105-16	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2015-004105-16. Last Update: 00_0000	A1
748	2015-004189-27	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE II STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB OR ATEZOLIZUMAB-PLACEBO IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED PRIOR TRASTUZUMAB AND TAXANE BASED THERAPY: 2015-004189-27. Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
749	2015-004845-25	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and rituximab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: 2015-004845-25. Last Update: 00_0000	A1
750	2015-004861-97	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE I/III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF CARBOPLATIN PLUS ETOPOSIDE WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB (ANTIPD-L1 ANTIBODY) IN PATIENTS WITH UNTREATED EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER: 2015-004861-97. Last Update: 00_0000	A1
751	2015-005007-86	PharmNet.Bund, Kite Pharma, Inc. A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1): 2015-005007-86. Last Update: 00_0000	A1
752	2015-005097-37	PharmNet.Bund, University Hospital Essen. A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma: 2015-005097-37. Last Update: 00_0000	A1
753	2015-005471-24	PharmNet.Bund, ARCAGY-GINECO. A randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chemotherapy and bevacizumab: 2015-005471-24. Last Update: 00_0000	A1
754	2016-000202-11	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. A Phase III, open-label, multicenter, three-arm, randomized study to investigate the efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in patients with previously treated unresectable locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma: 2016-000202-11. Last Update: 00_0000	A1
755	2016-000202-11	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma at high risk of developing metastasis following nephrectomy: 2016-001881-27. Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
756	2016-002482-54	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, DOUBLE-BLINDED, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB VERSUS PLACEBO PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB IN PREVIOUSLY UNTREATED BRAFV600 MUTATION-POSITIVE PATIENTS WITH UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC MELANOMA: 2016-002482-54. Last Update: 00_0000	A1
757	2016-002625-11.	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. AN OPEN LABEL, SINGLE ARM, MULTICENTER, SAFETY STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL OR NON-UROTHELIAL CARCINOMA OF THE URINARY TRACT: 2016-002625-11. Last Update: 00_0000	A5
758	2016-003092-22	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH ENZALUTAMIDE VERSUS ENZALUTAMIDE ALONE IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER AFTER FAILURE OF AN ANDROGEN SYNTHESIS INHIBITOR AND FAILURE OF, INELIGIBILITY FOR, OR REFUSAL OF A TAXANE REGIMEN: 2016-003092-22. Last Update: 00_0000	A1
759	2016-003472-52	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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: 2016-003472-52. Last Update: 00_0000	A1
760	2016-003579-2	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2016-003579-22. Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
761	2016-004024-29	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH PACLITAXEL COMPARED WITH PLACEBO WITH PACLITAXEL FOR PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED INOPERABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER: 2016-004024-29. Last Update: 00_0000	A1
762	2016-004126-42	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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): 2016-004126-42. Last Update: 00_0000	A1
763	2016-004387-18	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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: 2016-004387-18. Last Update: 00_0000	A1
764	2016-004734-22	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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: 2016-004734-22. Last Update: 00_0000	A1
765	2016-005119-42	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2016-005119-42. Last Update: 00_0000	A1
766	2016-005189-75	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2016-005189-75. Last Update: 00_0000	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
767	2017-000076-28	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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): 2017-000076-28. Last Update: 00_0000	A1
768	2017-000202-37	PharmNet.Bund, AGO Research GmbH. Atezolizumab in combination with Bevacizumab and Chemotherapy versus Bevacizumab and Chemotherapy in recurrent ovarian cancer - a randomized Phase III trial: 2017-000202-37. Last Update: 00_0000	A1
769	2017-000794-37	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, MULTI-COHORT STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS: 2017-000794-37. Last Update: 00_0000	A1
770	2017-000830-68	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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: 2017-000830-68. Last Update: 00_0000	A1
771	2017-001979-23	PharmNet.Bund, IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest. 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: 2017-001979-23. Last Update: 00_0000	A1
772	2017-002474-39	PharmNet.Bund, VACCIBODY A.S. An open labelled first human dose phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO 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: 2017-002474-39. Last Update: 00_0000	A2
773	2017-002771-25	PharmNet.Bund, NSABP Foundation. 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): 2017-002771-25. Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
774	2017-002857-12	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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: 2017-002857-12. Last Update: 00_0000	A1
775	2017-003302-40	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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: 2017-003302-40. Last Update: 00_0000	A1
776	2017-003691-31	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2017-003691-31. Last Update: 00_0000	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Suche nach weiteren Untersuchungen mit Atezolizumab**

Register	Trefferzahl (Anhang 4-B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	292	291	1
WHO ICTRP	331	229	2
EU-CTR	102	101	1
PharmNet.Bund	51	50	1
Summe	$\Sigma = 776$	$\Sigma = 771$	$\Sigma = 5$

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT00729664	ClinicalTrials.gov, Bristol-Myers Squibb. Multiple Ascending Dose (MDX1105-01): NCT00729664, CA210-001 MDX1105-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729664 . Last Update: September 7, 2015	A1
2	NCT01375842	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PDL1] Antibody) to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT01375842, PCD4989g 2011-001422-23 GO27831. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375842 . Last Update: September 18, 2018	A1
3	NCT01455103	ClinicalTrials.gov, Bristol-Myers Squibb. Phase 1 Biomarker Study of Anti-PDL-1 in Advanced Melanoma: NCT01455103, CA210-002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455103 . Last Update: December 13, 2011	A1
4	NCT01633970	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT01633970, GP28328 2012-001422-10. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01633970 . Last Update: September 25, 2018	A1
5	NCT01656642	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Vemurafenib or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma: NCT01656642, GP28384 2012-002738-35. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01656642 . Last Update: October 9, 2018	A1
6	NCT01688206	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Vanucizumab (RO5520985) Alone or in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT01688206, BP28179 2011-005877-22 RG7221. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688206 . Last Update: October 5, 2018	A1
7	NCT01846416	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [FIR]: NCT01846416, GO28625 2013-000177-69. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01846416 . Last Update: April 11, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
8	NCT01898117	ClinicalTrials.gov, The Netherlands Cancer Institute Borstkanker Onderzoek Groep Roche Pharma AG. Triple-B Study; Carboplatin-cyclophosphamide Versus Paclitaxel With or Without Atezolizumab as First-line Treatment in Advanced Triple Negative Breast Cancer: NCT01898117, M13TNB 2013-001484-23 NL44403.031.13. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898117 . Last Update: September 28, 2018	A1
9	NCT01903993	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum Therapy - "POPLAR": NCT01903993, GO28753 2013-001142-34. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903993 . Last Update: July 24, 2018	A1
10	NCT01984242	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) as Monotherapy or in Combination With Bevacizumab (Avastin®) Compared to Sunitinib (Sutent®) in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT01984242, WO29074 2013-003167-58. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984242 . Last Update: August 20, 2018	A1
11	NCT01988896	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study of Atezolizumab in Combination With Cobimetinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT01988896, GP28363 2013-003329-27. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988896 . Last Update: October 2, 2018	A1
12	NCT02008227	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum-Containing Therapy: NCT02008227, GO28915 2013-003331-30. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008227 . Last Update: September 19, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
13	NCT02013219	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT02013219, WP29158 2013-004382-13. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013219 . Last Update: September 5, 2018	A1
14	NCT02031458	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death - Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02031458, GO28754 2013-003330-32. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031458 . Last Update: August 1, 2018	A1
15	NCT02091141	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. My Pathway: A Study Evaluating Herceptin/Perjeta, Tarceva, Zelboraf/Cotellic, Erivedge, Alecensa, and Tecentriq Treatment Targeted Against Certain Molecular Alterations in Participants With Advanced Solid Tumors: NCT02091141, ML28897 PRO 02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091141 . Last Update: October 4, 2018	A1
16	NCT02108652	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 2): NCT02108652, GO29293 (Cohort 2) IMvigor 210 2013-005486-39. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108652 . Last Update: September 12, 2018	A1
17	NCT02117167	ClinicalTrials.gov, UNICANCER IFCT Fondation ARC AstraZeneca. SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profils in Metastatic NSCLC Patients: NCT02117167, UC-0105/1305 / IFCT 1301 2013-001653-27. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117167 . Last Update: October 5, 2018	A1
18	NCT02174172	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Assess the Safety and Tolerability of Atezolizumab in Combination With Other Immune-Modulating Therapies in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT02174172, GO29322 2014-000812-33. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02174172 . Last Update: August 20, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
19	NCT02220842	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Obinutuzumab or Tazemetostat in Participants With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma: NCT02220842, GO29383 2014-001812-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220842 . Last Update: August 7, 2018	A1
20	NCT02291289	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Biomarker-Driven Therapy in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): NCT02291289, MO29112 2014-001017-61. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02291289 . Last Update: August 23, 2018	A1
21	NCT02298153	ClinicalTrials.gov, Incyte Corporation Hoffmann-La Roche Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Epacadostat (INCB024360) in Subjects With Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Previously Treated Stage IV Urothelial Carcinoma (ECHO-110): NCT02298153, INCB 24360-110 / ECHO-110. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298153 . Last Update: December 11, 2017	A1
22	NCT02299999	ClinicalTrials.gov, UNICANCER Fondation ARC AstraZeneca. SAFIR02_Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer: NCT02299999, UC-0105/1304 2013-001652-36. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299999 . Last Update: October 1, 2018	A1
23	NCT02302807	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer [IMvigor211]: NCT02302807, GO29294 2014-003231-19. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302807 . Last Update: September 18, 2018	A1
24	NCT02304393	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Selicrelumab (RO7009789) in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors: NCT02304393, BP29392 2014-002835-32. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304393 . Last Update: August 1, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
25	NCT02311361	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute National Institutes of Health Clinical Center. Immune Checkpoint Inhibition (Tremelimumab and/or MEDI4736) in Combination With Radiation Therapy in Patients With Unresectable Pancreatic Cancer: NCT02311361, 150027 15-C-0027. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311361 . Last Update: September 12, 2018	A1
26	NCT02314481	ClinicalTrials.gov, University College, London Hoffmann-La Roche. Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratour Heterogeneity: NCT02314481, 14/0274. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314481 . Last Update: May 18, 2017	A1
27	NCT02322814	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. 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: NCT02322814, WO29479 2014-002230-32. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02322814 . Last Update: July 27, 2018	A1
28	NCT02323191	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Emactuzumab and Atezolizumab Administered in Combination in Participants With Advanced Solid Tumors: NCT02323191, BP29428 2014-002428-29 RG7155. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323191 . Last Update: September 27, 2018	A1
29	NCT02350673	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Intravenous (IV) Cergutuzumab Amunaleukin and Atezolizumab in Combination in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors: NCT02350673, BP29435 2014-000948-14. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02350673 . Last Update: September 27, 2018	A1
30	NCT02366143	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus (+) Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT02366143, GO29436 2014-003207-30. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366143 . Last Update: September 18, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
31	NCT02367781	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus (+) Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin+Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT02367781, GO29537 2014-003206-32. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367781 . Last Update: September 5, 2018	A1
32	NCT02367794	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin + Paclitaxel or Carboplatin + Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower131]: NCT02367794, GO29437 2014-003208-59. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367794 . Last Update: September 19, 2018	A1
33	NCT02400814	ClinicalTrials.gov, University of California, Davis National Cancer Institute Genentech, Inc. MPDL3280A and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Non-small Cell Lung Cancer: NCT02400814, 685389 UCDCC#251 ML29551 P30CA093373 NCI-2014-02629. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400814 . Last Update: March 2, 2018	A1
34	NCT02403271	ClinicalTrials.gov, Pharmacyclics LLC. A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors: NCT02403271, PCYC-1135-CA. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403271 . Last Update: September 8, 2017	A1
35	NCT02409342	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) + (Pemetrexed or Gemcitabine) in Participants With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower110]: NCT02409342, GO29431 2014-003083-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409342 . Last Update: August 1, 2018	A1
36	NCT02409355	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With Gemcitabine Plus (+) Cisplatin or Carboplatin for PD-L1-Selected Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower111): NCT02409355, GO29432 2014-003106-33. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409355 . Last Update: October 2, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
37	NCT02410512	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of MOXR0916 and Atezolizumab (Also Known as MPDL3280A or Anti-PD-L1) in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT02410512, GO29674 2015-000516-18. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02410512 . Last Update: August 20, 2018	A1
38	NCT02420821	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT02420821, WO29637 2014-004684-20. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420821 . Last Update: October 3, 2018	A1
39	NCT02425891	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel for Participants With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion130): NCT02425891, WO29522 2014-005490-37. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425891 . Last Update: September 25, 2018	A1
40	NCT02431208	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Participants With Multiple Myeloma (MM): NCT02431208, GO29695. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431208 . Last Update: October 9, 2018	A1
41	NCT02450331	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Versus Observation as Adjuvant Therapy in Participants With High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma (UC) After Surgical Resection: NCT02450331, WO29636 2014-005603-25. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450331 . Last Update: October 2, 2018	A1
42	NCT02451423	ClinicalTrials.gov, University of California SF. Neoadjuvant Atezolizumab in Localized Bladder Cancer: NCT02451423, 14524. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451423 . Last Update: June 26, 2018	A1
43	NCT02453984	ClinicalTrials.gov, University Medical Center Groningen. MPDL3280A-imaging-IST-UMCG: NCT02453984, MPDL3280A-img-042015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453984 . Last Update: June 18, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
44	NCT02458638	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors: NCT02458638, MO29518 2015-000269-30. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02458638 . Last Update: October 2, 2018	A1
45	NCT02463994	ClinicalTrials.gov, University of Michigan Cancer Center University of Washington. A Pilot Study of MPDL3280A and HIGRT in Metastatic NSCLC: NCT02463994, UMCC 2015.005 HUM00100387. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02463994 . Last Update: March 7, 2018	A1
46	NCT02471846	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study of GDC-0919 and Atezolizumab Combination Treatment in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT02471846, GO29779 2015-001741-88. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471846 . Last Update: July 30, 2018	A1
47	NCT02478099	ClinicalTrials.gov, University Medical Center Groningen. MPDL3280A-treatment-IST-UMCG: NCT02478099, ML29755. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478099 . Last Update: June 15, 2018	A1
48	NCT02486718	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer [IMpower010]: NCT02486718, GO29527 2014-003205-15. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486718 . Last Update: October 10, 2018	A1
49	NCT02495636	ClinicalTrials.gov, Yale University. Phase 2 Study of MPDL3280A Combined With CDX-1401 in NY-ESO 1 (+) IIIIB, IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02495636, 1501015233. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02495636 . Last Update: June 22, 2017	A1
50	NCT02500407	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Safety and Pharmacokinetic Study of BTCT4465A (Mosunetuzumab) as a Single Agent and Combined With Atezolizumab in Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02500407, GO29781. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500407 . Last Update: September 11, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
51	NCT02508870	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Administered Alone or in Combination With Azacitidine in Participants With Myelodysplastic Syndromes: NCT02508870, GO29754. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508870 . Last Update: September 25, 2018	A1
52	NCT02523469	ClinicalTrials.gov, Medical University of South Carolina Altor BioScience. ALT-803 Plus Nivolumab in Patients With Pretreated, Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02523469, 102323. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523469 . Last Update: June 18, 2018	A1
53	NCT02525757	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Genentech, Inc. MPDL3280A With Chemoradiation for Lung Cancer: NCT02525757, 2014-0722 NCI-2015-01543. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02525757 . Last Update: April 19, 2018	A1
54	NCT02530489	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Genentech, Inc. Triple-Negative First-Line Study: Neoadjuvant Trial of Nab-Paclitaxel and MPDL3280A, a Pdl-1 Inhibitor in Patients With Triple Negative Breast Cancer: NCT02530489, 2014-1043 NCI-2015-01537. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530489 . Last Update: September 14, 2018	A1
55	NCT02541604	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Preliminary Efficacy of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) in Pediatric and Young Adult Participants With Solid Tumors: NCT02541604, GO29664 2014-004697-41. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541604 . Last Update: August 7, 2018	A1
56	NCT02543645	ClinicalTrials.gov, Celldex Therapeutics Genentech, Inc. A Study of Varlilumab and Atezolizumab in Patients With Advanced Cancer: NCT02543645, CDX1127-06. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543645 . Last Update: April 30, 2018	A1
57	NCT02589717	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. An Expanded Access Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy: NCT02589717, ML29725. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589717 . Last Update: November 2, 2016	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
58	NCT02594384	ClinicalTrials.gov, Lam Therapeutics Inc. A Phase I Dose Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of LAM-002A In Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma (LAM-002A/NHL): NCT02594384, LAM-002A-NHL-CLN01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594384 . Last Update: June 8, 2018	A1
59	NCT02596971	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Either Obinutuzumab Plus Bendamustine or Obinutuzumab Plus (+) Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) in Participants With Follicular Lymphoma (FL) or Rituximab + CHOP in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02596971, BO29563 2015-001364-19. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596971 . Last Update: August 1, 2018	A1
60	NCT02599454	ClinicalTrials.gov, University of California, Davis Genentech, Inc. Atezolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer: NCT02599454, 774542 UCDCC#258 ML29955 NCI-2015-01796. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599454 . Last Update: March 2, 2018	A1
61	NCT02605915	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab Combination Treatments in Participants With HER2-Positive and HER2-Negative Breast Cancer: NCT02605915, GO29831 2015-002113-29. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605915 . Last Update: August 7, 2018	A1
62	NCT02609984	ClinicalTrials.gov, Immune Design Genentech, Inc. Trial of CMB305 and Atezolizumab in Patients With Sarcoma: NCT02609984, IMDZ-C232. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609984 . Last Update: June 27, 2018	A1
63	NCT02620280	ClinicalTrials.gov, Fondazione Michelangelo. Neoadjuvant Therapy in TRIPLe Negative Breast Cancer With antiPDL1: NCT02620280, FM-14-B02 2014-005017-23. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620280 . Last Update: June 20, 2018	A1
64	NCT02630186	ClinicalTrials.gov, Clovis Oncology, Inc. Genentech, Inc. A Phase 1b/2 Study of Safety and Efficacy of Rociletinib in Combination With MPDL3280A in Patients With Advanced or Metastatic EGFR-mutant NSCLC: NCT02630186, CO-1686-032. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630186 . Last Update: September 13, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
65	NCT02631577	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Obinutuzumab Plus Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: NCT02631577, BO29562 2015-002467-42. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631577 . Last Update: September 24, 2018	A1
66	NCT02650713	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of RO6958688 in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Carcinoembryonic Antigen (CEA)-Positive Solid Tumors: NCT02650713, WP29945 RG7802 2015-003771-30. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650713 . Last Update: September 27, 2018	A1
67	NCT02655822	ClinicalTrials.gov, Corvus Pharmaceuticals, Inc. Genentech, Inc. Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CPI-444 Alone and in Combination With Atezolizumab in Advanced Cancers: NCT02655822, CPI-444-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655822 . Last Update: September 12, 2018	A1
68	NCT02657434	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Participants Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower 132): NCT02657434, GO29438 2015-003605-42. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657434 . Last Update: October 9, 2018	A1
69	NCT02659384	ClinicalTrials.gov, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. Anti-programmed Cell Death-1 Ligand 1 (aPDL-1) Antibody Atezolizumab, Bevacizumab and Acetylsalicylic Acid in Recurrent Platinum Resistant Ovarian Cancer: NCT02659384, EORTC-1508 2015-004601-17. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659384 . Last Update: December 26, 2016	A1
70	NCT02662309	ClinicalTrials.gov, Queen Mary University of London Roche Pharma AG. Preoperative MPDL3280A in Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: NCT02662309, 010463QM 2015-001112-35. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662309 . Last Update: August 15, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
71	NCT02664935	ClinicalTrials.gov, University of Birmingham Cancer Research UK AstraZeneca Pfizer Experimental Cancer Medicine Centre Network. National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02664935, RG_14-072 2014-000814-73 ISRCTN38344105. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935 . Last Update: October 26, 2016	A1
72	NCT02666105	ClinicalTrials.gov, Masonic Cancer Center UoM. Exemestane in Post-Menopausal Women With NSCLC: NCT02666105, 2015LS095. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666105 . Last Update: October 3, 2018	A1
73	NCT02708680	ClinicalTrials.gov, Syndax Pharmaceuticals Roche Pharma AG. Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab and Entinostat in Patients With aTN Breast Cancer With Phase 1b Lead In: NCT02708680, SNDX-275-0602. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02708680 . Last Update: August 10, 2018	A1
74	NCT02715531	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of the Safety and Efficacy of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or Other Treatments in Participants With Solid Tumors: NCT02715531, GO30140. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715531 . Last Update: October 9, 2018	A1
75	NCT02716038	ClinicalTrials.gov, Columbia University Genentech, Inc. Celgene Corporation. Neoadjuvant MPDL3280A, Nab-paclitaxel and Carboplatin (MAC) in NSCLC: NCT02716038, AAAQ3153. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716038 . Last Update: June 6, 2018	A1
76	NCT02724878	ClinicalTrials.gov, Dana-Farber Cancer Institute Genentech, Inc. Study of Atezolizumab + Bevacizumab in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02724878, 15-592. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724878 . Last Update: May 23, 2018	A1
77	NCT02729896	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02729896, BO29561 2015-004845-25. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729896 . Last Update: September 24, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
78	NCT02733042	ClinicalTrials.gov, Celgene. A Study to Determine Dose, Safety, and Efficacy of Durvalumab as Monotherapy and in Combination Therapy in Subjects With Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT02733042, MEDI4736-NHL-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733042 . Last Update: September 19, 2018	A1
79	NCT02748889	ClinicalTrials.gov, Giuseppe Giaccone Vanderbilt University Memorial Sloan Kettering Cancer Center Georgetown University. Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer: NCT02748889, 2015-1380. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02748889 . Last Update: July 2, 2018	A1
80	NCT02763579	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC): NCT02763579, GO30081 2015-004861-97. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763579 . Last Update: October 9, 2018	A1
81	NCT02777710	ClinicalTrials.gov, Centre Leon Berard AstraZeneca Plexxikon. Evaluation of Safety and Activity of an Anti-PDL1 Antibody (DURVALUMAB) Combined With CSF-1R TKI (PEXIDARTINIB) in Patients With Metastatic/Advanced Pancreatic or Colorectal Cancers: NCT02777710, ET15-037 (MEDIPLEX) 2015-002438-31. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777710 . Last Update: December 20, 2017	A1
82	NCT02784483	ClinicalTrials.gov, Yale University. Pilot Study Of Anti-Programmed Death Ligand-1 (Anti-PD-L1, Atezolizumab) In Asymptomatic Myeloma: NCT02784483, 1511016813. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784483 . Last Update: January 9, 2018	A1
83	NCT02788279	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab and Atezolizumab Monotherapy Versus Regorafenib in Participants With Metastatic Colorectal Adenocarcinoma (COTEZO IMblaze370): NCT02788279, GO30182 2016-000202-11. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788279 . Last Update: June 8, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
84	NCT02792192	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab Alone and in Combination With Bacille Calmette-Guérin (BCG) in High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Participants: NCT02792192, WO29635. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792192 . Last Update: October 2, 2018	A1
85	NCT02794571	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. Safety and Pharmacokinetics (PK) of Escalating Doses of MTIG7192A as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Tumors: NCT02794571, GO30103 2016-000944-33. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794571 . Last Update: September 14, 2018	A1
86	NCT02807636	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT02807636, WO30070 2016-000250-35. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807636 . Last Update: August 28, 2018	A5
87	NCT02811497	ClinicalTrials.gov, University Health Network T. Study of Azacitidine and Durvalumab in Advanced Solid Tumors: NCT02811497, METADUR-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811497 . Last Update: September 28, 2018	A1
88	NCT02813785	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy: NCT02813785, YO29232. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813785 . Last Update: August 6, 2018	A1
89	NCT02814669	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Safety and Tolerability of Atezolizumab (ATZ) in Combination With Radium-223 Dichloride (R-223-D) in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Progressed Following Treatment With an Androgen Pathway Inhibitor: NCT02814669, BO30013 2015-003606-17. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814669 . Last Update: September 19, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
90	NCT02825940	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Assess the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Atezolizumab Administered Intravenously (IV) as a Single Agent or in Combination With Chemotherapy in Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT02825940, YO29233. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825940 . Last Update: October 2, 2018	A1
91	NCT02839707	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride With Atezolizumab and/or Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer: NCT02839707, NCI-2016-01081 NRG-GY009 U10CA180868 UG1CA189867. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02839707 . Last Update: October 2, 2018	A1
92	NCT02840058	ClinicalTrials.gov, Centre Hospitalier Universitaire de Besancon. Interest of Anti-telomerase T CD4 Immune Responses for Predicting the Effectiveness of Immunotherapies Targeting PD1 / PDL1: NCT02840058, API/2015/58. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840058 . Last Update: January 25, 2017	A2
93	NCT02844816	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab in Treating Patients With Recurrent BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer: NCT02844816, NCI-2016-01104 S1605 U10CA180888. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844816 . Last Update: October 8, 2018	A1
94	NCT02846623	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Genentech, Inc. Atezolizumab (PD-L1 mAb) in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Patients With Relapsed Refractory or High-Risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02846623, 2015-1097 NCI-2017-00183. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846623 . Last Update: October 9, 2018	A1
95	NCT02848651	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab as First-line Monotherapy for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02848651, ML39237. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848651 . Last Update: September 5, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
96	NCT02849496	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Olaparib and Atezolizumab Either Alone or in Combination in Treating Patients With Stage III-IV Triple Negative Breast Cancer: NCT02849496, NCI-2016-01130 1608018258 10020 UM1CA186644 UM1CA186686 UM1CA186688 UM1CA186689 UM1CA186691 UM1CA186709. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849496 . Last Update: September 25, 2018	A1
97	NCT02862275	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab in Treating Patients With Cancer Following Adoptive Cell Transfer: NCT02862275, NCI-2016-01232 PJC-023 10014 UM1CA186644. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862275 . Last Update: September 10, 2018	A1
98	NCT02871323	ClinicalTrials.gov, Northwestern University Celgene The Leukemia and Lymphoma Society National Cancer Institute. Durvalumab in Treating Patients With Primary, Post-Polycythemia Vera, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis: NCT02871323, NU16H05 STU00202833 P30CA060553 NCI-2016-01024. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871323 . Last Update: July 13, 2017	A1
99	NCT02873195	ClinicalTrials.gov, Academic and Community Cancer Research United National Cancer Institute. Capecitabine and Bevacizumab With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer: NCT02873195, RU021416 NCI-2016-01263 P30CA015083. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02873195 . Last Update: July 26, 2018	A1
100	NCT02876224	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study of Cobimetinib in Combination With Atezolizumab and Bevacizumab in Participants With Gastrointestinal and Other Tumors: NCT02876224, CO39083 2016-000584-16. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876224 . Last Update: July 31, 2018	A1
101	NCT02880046	ClinicalTrials.gov, Central Hospital, Nancy, France. Study of Polyfunctionality of Anti-tumor T Lymphocytes in Cancerology: Potential Biomarker for Emerging Immunotherapies: NCT02880046, REGLOR2016/POLYT-DECARVALHO/MS. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02880046 . Last Update: August 26, 2016	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
102	NCT02883062	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Carboplatin and Paclitaxel With or Without Atezolizumab Before Surgery in Treating Patients With Newly Diagnosed, Stage II-III Triple-Negative Breast Cancer: NCT02883062, NCI-2016-01301 201706104 10013 UM1CA186704. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883062 . Last Update: August 3, 2018	A1
103	NCT02890368	ClinicalTrials.gov, Trillium Therapeutics Inc. Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides: NCT02890368, TTI-621-02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368 . Last Update: April 11, 2018	A1
104	NCT02891824	ClinicalTrials.gov, ARCAGY/ GINECO GROUP Hoffmann-La Roche. ATALANTE: Atezolizumab vs Placebo Phase III Study in Late Relapse Ovarian Cancer Treated With Chemotherapy+Bevacizumab: NCT02891824, GINECO-OV236b. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02891824 . Last Update: October 10, 2017	A1
105	NCT02892318	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered in Combination With Immunomodulatory Agents in Participants With Acute Myeloid Leukemia (AML): NCT02892318, GO30139. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02892318 . Last Update: October 9, 2018	A1
106	NCT02902029	ClinicalTrials.gov, University Hospital E. Evaluating the Efficacy and Safety of a Sequencing Schedule of Cobimetinib Plus Vemurafenib Followed by Immunotherapy With an Anti- PD-L1 Antibody in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma: NCT02902029, ImmunoCobiVem_2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902029 . Last Update: April 27, 2018	A1
107	NCT02908672	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated BRAFv600 Mutation-Positive Patients With Metastatic or Unresectable Locally Advanced Melanoma: NCT02908672, CO39262 2016-002482-54. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908672 . Last Update: September 24, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
108	NCT02912559	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Combination Chemotherapy With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage III Colon Cancer and Deficient DNA Mismatch Repair: NCT02912559, NCI-2016-01417 A021502 U10CA180821. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912559 . Last Update: October 8, 2018	A1
109	NCT02914470	ClinicalTrials.gov, The Netherlands Cancer Institute Roche Pharma AG. Carboplatin-cyclophosphamide Combined With Atezolizumab: NCT02914470, N16LOG. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914470 . Last Update: March 29, 2018	A1
110	NCT02919449	ClinicalTrials.gov, Vyriad, Inc. Trial of Measles Virotherapy in Combination With Atezolizumab in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02919449, VYR-MV1-101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919449 . Last Update: June 7, 2018	A1
111	NCT02921269	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab and Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer: NCT02921269, NCI-2016-01430 17-183 10010 UM1CA186691. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921269 . Last Update: September 14, 2018	A1
112	NCT02924883	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination With Atezolizumab or Atezolizumab-Placebo in Participants With Human Epidermal Growth Factor-2 (HER2) Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (BC) Who Received Prior Trastuzumab and Taxane Based Therapy: NCT02924883, WO30085 2015-004189-27. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924883 . Last Update: October 10, 2018	A1
113	NCT02926833	ClinicalTrials.gov, Kite, A Gilead Company Genentech, Inc. A Study Evaluating KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02926833, KTE-C19-106. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926833 . Last Update: April 10, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
114	NCT02927301	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC3): NCT02927301, ML39236. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927301 . Last Update: October 2, 2018	A1
115	NCT02928406	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract: NCT02928406, MO29983 2016-002625-11. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02928406 . Last Update: October 9, 2018	A1
116	NCT02935361	ClinicalTrials.gov, University of Southern California National Cancer Institute Van Andel Research Institute. Guadecitabine and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic Leukemia That Is Refractory or Relapsed: NCT02935361, 9L-16-3 NCI-2016-01233 P30CA014089. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935361 . Last Update: July 3, 2018	A1
117	NCT02982694	ClinicalTrials.gov, Vall d'Hebron Institute of Oncology European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. Study With Atezolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Chemotherapy Resistant, MSI-like, Colorectal Cancer: NCT02982694, VHIO16001 - EORTC 1604 2016-002001-19. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02982694 . Last Update: January 31, 2018	A1
118	NCT02989584	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Genentech, Inc. A Phase II Study of Atezolizumab in Combination With Cisplatin + Gemcitabine Before Surgery to Remove the Bladder Cancer: NCT02989584, 16-1428. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02989584 . Last Update: September 18, 2018	A1
119	NCT02992912	ClinicalTrials.gov, Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. Atezolizumab With Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Metastatic Tumours: NCT02992912, 2015-005464-42 2335/2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992912 . Last Update: May 16, 2017	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
120	NCT02994576	ClinicalTrials.gov, Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. Atezolizumab as Induction Therapy in Non-small Cell Lung Cancer: NCT02994576, 2016-000270-38 2016/2362. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994576 . Last Update: August 29, 2018	A1
121	NCT02997228	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Combination Chemotherapy, Bevacizumab, and/or Atezolizumab in Treating Patients With Deficient DNA Mismatch Repair Metastatic Colorectal Cancer: NCT02997228, NCI-2016-01961 NRG-GI004/S1610 NRG-GI004 U10CA180868. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997228 . Last Update: October 8, 2018	A1
122	NCT03007719	ClinicalTrials.gov, Lawrence Fong CellSight Technologies, Inc. University of California, San Francisco. Functional Imaging of T-Cell Activation With [18F]F-AraG in Urothelial Carcinoma Patients Receiving Neoadjuvant Therapy or Patients With Cancer Receiving Standard of Care Anti-PD-1/L1: NCT03007719, 16709 NCI-2017-01323. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007719 . Last Update: May 23, 2018	A3
123	NCT03014648	ClinicalTrials.gov, Liza Villaruz, MD Genentech, Inc. University of Pittsburgh. Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03014648, 16-153. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014648 . Last Update: October 9, 2018	A1
124	NCT03016312	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor And Failure of, Ineligibility For, or Refusal of a Taxane Regimen: NCT03016312, CO39385 2016-003092-22. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016312 . Last Update: October 9, 2018	A1
125	NCT03023423	ClinicalTrials.gov, Janssen Research & Development, LLC Genentech, Inc. A Study of Daratumumab in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03023423, CR108256 2016-002579-83 54767414LUC2001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023423 . Last Update: August 17, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
126	NCT03024216	ClinicalTrials.gov, University of Hawaii Genentech, Inc. Dendreon. Clinical Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1) and Sipuleucel-T in Patients Who Have Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer: NCT03024216, Rosser-2015-4. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03024216 . Last Update: July 12, 2018	A1
127	NCT03024437	ClinicalTrials.gov, Roberto Pili Genentech, Inc. Syndax Pharmaceuticals Indiana University. Atezolizumab in Combination With Entinostat and Bevacizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03024437, IUSCC-0574. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03024437 . Last Update: January 9, 2018	A1
128	NCT03024996	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab as Adjuvant Therapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (RCC) at High Risk of Developing Metastasis Following Nephrectomy: NCT03024996, WO39210 2016-001881-27. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03024996 . Last Update: October 2, 2018	A1
129	NCT03029832	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study of MOXR0916 in Combination With Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Are Ineligible for Cisplatin-Based Therapy: NCT03029832, GO39590 2016-004165-58. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029832 . Last Update: June 25, 2018	A5
130	NCT03035890	ClinicalTrials.gov, West Virginia University West Virginia Clinical and Translational Science Institute. Hypofractionated Radiation Therapy to Improve Immunotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03035890, WVU010516. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035890 . Last Update: June 15, 2018	A1
131	NCT03038100	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche GOG Foundation European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups. A Study of Atezolizumab Versus Placebo in Combination With Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab in Participants With Newly-Diagnosed Stage III or Stage IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer: NCT03038100, YO39523 2016-003472-52. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03038100 . Last Update: October 9, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
132	NCT03041311	ClinicalTrials.gov, G1 Therapeutics, Inc. Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28), a CDK 4/6 Inhibitor, in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC): NCT03041311, G1T28-05 2017-000358-20. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03041311 . Last Update: September 28, 2018	A1
133	NCT03046953	ClinicalTrials.gov, University of Birmingham Bloodwise Pfizer. Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma: NCT03046953, RG_16-123. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046953 . Last Update: May 10, 2018	A1
134	NCT03050060	ClinicalTrials.gov, University of Washington National Cancer Institute. Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer: NCT03050060, 9712 NCI-2016-01816 P30CA015704. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060 . Last Update: February 14, 2018	A1
135	NCT03050814	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute National Institutes of Health Clinical Center. Standard of Care Alone or in Combination With Ad-CEA Vaccine and Avelumab in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer QUILT-2.004: NCT03050814, 170057 17-C-0057. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050814 . Last Update: September 25, 2018	A1
136	NCT03056599	ClinicalTrials.gov, Presage Biosciences Fred Hutchinson Cancer Research Center University of Washington Northwell Health Oregon Health and Science University. Precise Local Injection of Anti-cancer Drugs Using Presage's CIVO™ Device in Soft Tissue Sarcoma: NCT03056599, PRS-2. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056599 . Last Update: October 2, 2018	A1
137	NCT03059667	ClinicalTrials.gov, Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. Immunotherapy as Second-line in Patient With Small Cell Lung Cancer: NCT03059667, IFCT-1603. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059667 . Last Update: April 25, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
138	NCT03063762	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Therapeutic Activity of RO6874281 as a Combination Therapy in Participants With Unresectable Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT03063762, BP39365 2016-003528-22. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03063762 . Last Update: September 26, 2018	A1
139	NCT03073525	ClinicalTrials.gov, Gradalis, Inc. Roche-Genentech. Trial of Atezolizumab and Vigil for Advanced Gynecological Cancers (A Companion Study to CL-PTL-119): NCT03073525, CL-PTL-126. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03073525 . Last Update: May 23, 2018	A1
140	NCT03074513	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Genentech, Inc. Atezolizumab and Bevacizumab in Rare Solid Tumors: NCT03074513, 2016-0861 NCI-2017-00501. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074513 . Last Update: September 14, 2018	A1
141	NCT03087864	ClinicalTrials.gov, Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam UMC Utrecht. PDL-1 Targeting in Resectable Oesophageal Cancer: NCT03087864, 2016_325. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087864 . Last Update: July 2, 2018	A1
142	NCT03093922	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Ohio State University University of Chicago Genentech, Inc. Targos. A Study of Two Dosing Schedules of Atezolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment for Metastatic Bladder Cancer: NCT03093922, 16-1621. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093922 . Last Update: June 27, 2018	A1
143	NCT03101280	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Combination Study of Rucaparib and Atezolizumab in Participants With Advanced Gynecologic Cancers and Triple-Negative Breast Cancer: NCT03101280, WO39409 2016-002610-47. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101280 . Last Update: October 2, 2018	A1
144	NCT03102242	ClinicalTrials.gov, Alliance Foundation Trials, LLC. Atezolizumab Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC: NCT03102242, AFT-16. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03102242 . Last Update: January 9, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
145	NCT03108131	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Genentech, Inc. Cobimetinib and Atezolizumab in Advanced Rare Tumors: NCT03108131, 2016-0869. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03108131 . Last Update: June 25, 2018	A1
146	NCT03115801	ClinicalTrials.gov, Weill Medical College of Cornell University. A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers: NCT03115801, 1606017369. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115801 . Last Update: August 13, 2018	A2
147	NCT03120676	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Genentech, Inc. Study of Atezolizumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: NCT03120676, 17-191. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03120676 . Last Update: January 19, 2018	A1
148	NCT03125902	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab and Paclitaxel Versus Placebo and Paclitaxel in Participants With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC): NCT03125902, MO39196 2016-004024-29. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125902 . Last Update: October 9, 2018	A1
149	NCT03125928	ClinicalTrials.gov, Fox Chase Cancer Center Genentech, Inc. Clinical Trial of Atezolizumab With Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer: NCT03125928, BR-093 17-1010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125928 . Last Update: August 1, 2018	A1
150	NCT03127007	ClinicalTrials.gov, Grand Hôpital de Charleroi Cliniques universitaires Saint-Luc-Université Catholique de Louvain. Safety and Efficacy of Atezolizumab Combined to Preoperative Radio-chemotherapy in Localized Rectal Cancer: NCT03127007, ONCOGHdC2015_02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127007 . Last Update: November 27, 2017	A1
151	NCT03133390	ClinicalTrials.gov, New York University School of Medicine. Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Cisplatin-ineligible Patients: NCT03133390, 16-01918. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133390 . Last Update: June 7, 2018	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
152	NCT03135769	ClinicalTrials.gov, Hospices Civils de Lyon. Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias: NCT03135769, 69HCL16_0123. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135769 . Last Update: September 14, 2018	A1
153	NCT03138889	ClinicalTrials.gov, Nektar Therapeutics. A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) and of NKTR-214 in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03138889, 16-214-05. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138889 . Last Update: September 28, 2018	A2
154	NCT03141684	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab in Treating Patients With Newly Diagnosed and Metastatic Alveolar Soft Part Sarcoma That Cannot Be Removed by Surgery: NCT03141684, NCI-2016-01040 17-C-007 CC 17-C-0074 10005 ZIABC011078. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141684 . Last Update: September 13, 2018	A1
155	NCT03147040	ClinicalTrials.gov, The Netherlands Cancer Institute Roche Pharma AG. AssessinG Efficacy of Carboplatin and ATezOlizumab in Metastatic Lobular Breast Cancer: NCT03147040, M17GEL. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147040 . Last Update: November 17, 2017	A1
156	NCT03148418	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study in Participants Previously Enrolled in a Genentech- and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd-Sponsored Atezolizumab Study (IMbrella A): NCT03148418, BO39633 2016-005189-75. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03148418 . Last Update: October 9, 2018	A5
157	NCT03154827	ClinicalTrials.gov, BioLineRx, Ltd. Genentech, Inc. A Phase Ib/II, Multicenter, Single Arm, Open-Label Study, To Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of the BL-8040 and Atezolizumab Combination for Maintenance Treatment in Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are 60 Years or Older - The BATTLE Study: NCT03154827, BL-8040.AML.202. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154827 . Last Update: July 10, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
158	NCT03158389	ClinicalTrials.gov, University Hospital Heidelberg German Cancer Aid German Cancer Research Center National Center for Tumor Diseases, Heidelberg. NCT Neuro Master Match - N ² M ² (NOA-20): NCT03158389, NCT-2014-0235/N2M2 2015-002752-27. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158389 . Last Update: May 17, 2018	A1
159	NCT03164993	ClinicalTrials.gov, Oslo University Hospital Hoffmann-La Roche Norwegian Cancer Society St. Olavs Hospital Helse Stavanger HF University Hospital of North Norway. Atezolizumab Combined With Immunogenic Chemotherapy in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer: NCT03164993, ML39079_ALICE. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164993 . Last Update: August 22, 2018	A1
160	NCT03170960	ClinicalTrials.gov, Exelixis. Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03170960, XL184-021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960 . Last Update: October 3, 2018	A2
161	NCT03174197	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Genentech, Inc. Atezolizumab (aPDL1) + Temozolomide and Radiation for Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM): NCT03174197, 2016-0867 NCI-2017-01619. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03174197 . Last Update: July 3, 2018	A1
162	NCT03175432	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Genentech, Inc. Study of BEvacizumab in Combination With ATezolizumab in Patients With Untreated Melanoma Brain Metastases: NCT03175432, 2016-0866. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175432 . Last Update: April 19, 2018	A1
163	NCT03176173	ClinicalTrials.gov, Stanford University. Radical-Dose Image Guided Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Undergoing Immunotherapy: NCT03176173, LUN0088 NCI-2017-00952 40088. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03176173 . Last Update: July 2, 2017	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
164	NCT03178552	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03178552, BO29554 2017-000076-28. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178552 . Last Update: August 6, 2018	A1
165	NCT03178851	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Cobimetinib (Targeted Therapy) Plus Atezolizumab (Immunotherapy) in Participants With Advanced Melanoma Whose Cancer Has Worsened During or After Treatment With Previous Immunotherapy and Atezolizumab Monotherapy in Participants With Previously Untreated Advanced Melanoma: NCT03178851, CO39721 2016-004402-34. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178851 . Last Update: August 1, 2018	A1
166	NCT03179943	ClinicalTrials.gov, Fox Chase Cancer Center Stand Up To Cancer Van Andel Research Institute. Atezolizumab + Guadecitabine in Patients With Checkpoint Inhibitor Refractory or Resistant Urothelial Carcinoma: NCT03179943, GU-114 SU2C-AACR-CT08-17. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179943 . Last Update: June 20, 2018	A2
167	NCT03181100	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Genentech, Inc. Atezolizumab Combinations With Chemotherapy for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinomas: NCT03181100, 2016-0916 NCI-2017-01519. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181100 . Last Update: July 24, 2018	A1
168	NCT03191786	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Treatment Naïve Participants With Locally Advanced or Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable For Platinum-Containing Therapy: NCT03191786, MO29872 2015-004105-16. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191786 . Last Update: October 2, 2018	A1
169	NCT03193190	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Participants With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (Morpheus-Pancreatic Cancer): NCT03193190, WO39608 2016-004126-42. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193190 . Last Update: August 31, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
170	NCT03196401	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Celgene Corporation. A Study of Durvalumab (Anti-PDL1) Plus Radiation Therapy for the Treatment of Solitary Bone Plasmacytoma: NCT03196401, 17-269. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196401 . Last Update: August 3, 2018	A1
171	NCT03197935	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate Atezolizumab and Chemotherapy Compared With Placebo and Chemotherapy in the Neoadjuvant Setting in Participants With Early Stage Triple Negative Breast Cancer: NCT03197935, WO39392 2016-004734-22. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197935 . Last Update: October 2, 2018	A1
172	NCT03199885	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer: NCT03199885, NCI-2017-01119 NRG-BR004 U10CA180868. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199885 . Last Update: September 12, 2018	A1
173	NCT03201458	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab With or Without Cobimetinib in Treating Patients With Metastatic Bile Duct Cancer That Cannot Be Removed by Surgery or Gallbladder Cancer: NCT03201458, NCI-2017-01127 ETCTN10139 10139 UM1CA186691. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03201458 . Last Update: September 26, 2018	A1
174	NCT03202316	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Genentech, Inc. Study of Triple Combination of Atezolizumab + Cobimetinib + Eribulin (ACE) in Patients With Recurrent/Metastatic Inflammatory Breast Cancer: NCT03202316, 2016-0890 NCI-2017-01601. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202316 . Last Update: July 10, 2018	A1
175	NCT03206047	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab, Guadecitabine, and CDX-1401 Vaccine in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer: NCT03206047, NCI-2017-01030 I285416 10017 P30CA016056. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206047 . Last Update: October 4, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
176	NCT03206203	ClinicalTrials.gov, Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute Genentech, Inc. Carboplatin With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage IV Triple Negative Breast Cancer: NCT03206203, VICC BRE 15136 NCI-2017-01150. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206203 . Last Update: October 9, 2018	A1
177	NCT03208712	ClinicalTrials.gov, University of Michigan Cancer Center. Radium-223 and Atezolizumab in Patients With Urothelial Carcinoma With Bone Metastases Who Have Had Disease Progression After Platinum-Based Chemotherapy: NCT03208712, UMCC 2017.023 HUM00126822. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208712 . Last Update: August 10, 2018	A1
178	NCT03212469	ClinicalTrials.gov, Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. A Trial of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With SBRT in Patients With Metastatic Cancer: NCT03212469, 2016-003293-40 2016/2454. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212469 . Last Update: July 24, 2018	A1
179	NCT03228368	ClinicalTrials.gov, First Affiliated Hospital of Zhejiang University Hoffmann-La Roche Geneplus-Beijing Co. Ltd. The Predicted Potential of Quantitative T Cell Repertoire(TCR) in Anti-PD-L1 Treatment in NSCLC Patients: NCT03228368, TCR-1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228368 . Last Update: July 24, 2017	A1
180	NCT03228537	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab, Pemetrexed Disodium, Cisplatin, and Surgery With or Without Radiation Therapy in Treating Patients With Stage I-III Pleural Malignant Mesothelioma: NCT03228537, NCI-2017-01230 S1619 U10CA180888. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228537 . Last Update: September 20, 2018	A1
181	NCT03232593	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab (Tecentriq®) in Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)-Approved Indication(s): NCT03232593, ML39313. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03232593 . Last Update: October 2, 2018	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
182	NCT03237780	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab With or Without Eribulin Mesylate in Treating Patients With Recurrent Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer: NCT03237780, NCI-2017-01388 PHII-150 10100 UM1CA186717. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237780 . Last Update: September 12, 2018	A5
183	NCT03256344	ClinicalTrials.gov, Amgen Roche-Genentech. A Safety Study of Talimogene Laherparepvec Combined With Atezolizumab for Triple Negative Breast Cancer and Colorectal Cancer With Liver Metastases: NCT03256344, 20140299. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256344 . Last Update: July 3, 2018	A1
184	NCT03262454	ClinicalTrials.gov, National Cancer Center, Korea Roche Korea co.,Ltd. Sequential Hypofractionated Radiotherapy Followed by Anti-PD-L1 Atezolizumab for SCLC: NCT03262454, NCC2017-0229 ML39728. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03262454 . Last Update: June 18, 2018	A1
185	NCT03264066	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab in Participants With Solid Tumors: NCT03264066, WO39760 2017-000794-37. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03264066 . Last Update: July 30, 2018	A1
186	NCT03267940	ClinicalTrials.gov, Halozyne Therapeutics. Study of PEGPH20 With CIS and GEM; PEGPH20 With Atezolizumab, CIS, and GEM; and CIS and GEM Alone in Subjects With Previously Untreated, Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Adenocarcinoma: NCT03267940, Halo-110-101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267940 . Last Update: September 13, 2018	A1
187	NCT03271372	ClinicalTrials.gov, University of Washington National Cancer Institute. Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer: NCT03271372, 9820 NCI-2017-00998 P30CA015704. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271372 . Last Update: July 23, 2018	A1
188	NCT03272217	ClinicalTrials.gov, Arjun Balar, MD Roche-Genentech Hoosier Cancer Research Network. Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Previously Untreated Metastatic/Unresectable Urothelial Cancer: NCT03272217, HCRN GU15-215. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272217 . Last Update: July 13, 2018	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
189	NCT03273153	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Cobimetinib Plus Atezolizumab Versus Pembrolizumab in Participants With Previously Untreated Advanced BRAFv600 Wild-Type Melanoma: NCT03273153, CO39722 2016-004387-18. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03273153 . Last Update: August 1, 2018	A1
190	NCT03276468	ClinicalTrials.gov, The Lymphoma Academic Research Organisation. Evaluation of Atezolizumab-Venetoclax-Obinutuzumab Combination in Relapse/Refractory Lymphomas: NCT03276468, GATA. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276468 . Last Update: October 10, 2018	A1
191	NCT03280563	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Hormone Receptor (HR)-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Breast Cancer: NCT03280563, CO39611 2017-000335-14. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280563 . Last Update: August 24, 2018	A1
192	NCT03281369	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Halozyme and BiolineRx Ltd. A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer (G/GEJ) (Morpheus-Gastric Cancer): NCT03281369, YO39609 2016-004529-17. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281369 . Last Update: August 6, 2018	A1
193	NCT03281954	ClinicalTrials.gov, NSABP Foundation Inc Genentech, Inc. Hoffmann-La Roche. Clinical Trial of Neoadjuvant Chemotherapy With Atezolizumab or Placebo in Patients With Triple-Negative Breast Cancer Followed After Surgery by Atezolizumab or Placebo: NCT03281954, NSABP B-59/GBG 96-GeparDouze 2017-002771-25 MO39875. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281954 . Last Update: September 26, 2018	A1
194	NCT03285763	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab (Tecentriq) to Investigate Long-term Safety and Efficacy in Previously-treated Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03285763, MO39171 2017-001409-34. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03285763 . Last Update: October 2, 2018	A1
195	NCT03287050	ClinicalTrials.gov, University of Michigan Cancer Center. Anti-PD(L)1 and SBRT in the Treatment of	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Advanced, Platinum-Refractory Urothelial Carcinoma: NCT03287050, UMCC 2017.069 HUM00135161. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287050 . Last Update: March 7, 2018	
196	NCT03288545	ClinicalTrials.gov, Astellas Pharma Global Development, Inc. Seattle Genetics, Inc. Astellas Pharma Inc. A Safety Study of Enfortumab Vedotin Plus Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Patients With Urothelial Bladder Cancer (EV-103): NCT03288545, SGN22E-002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288545 . Last Update: August 31, 2018	A2
197	NCT03289962	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. Biontech RNA Pharmaceuticals GmbH. A Study of RO7198457 (Personalized Cancer Vaccine [PCV]) as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Tumors: NCT03289962, GO39733 2017-001475-23. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289962 . Last Update: July 30, 2018	A1
198	NCT03292172	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. 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: NCT03292172, NP39487 2017-001147-13. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03292172 . Last Update: October 4, 2018	A1
199	NCT03311334	ClinicalTrials.gov, Boston Biomedical I. A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors: NCT03311334, BBI-DSP7888-102CI. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334 . Last Update: September 14, 2018	A2
200	NCT03312530	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination With Venetoclax, With or Without Atezolizumab, in Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: NCT03312530, BO39813 2017-000830-68. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312530 . Last Update: July 25, 2018	A1
201	NCT03313804	ClinicalTrials.gov, John L. Villano, MD, PhD University of Kentucky. Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation: NCT03313804, MCC-17-MULTI-20. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313804 . Last Update: October 31, 2017	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
202	NCT03316417	ClinicalTrials.gov, Hospices Civils de Lyon. Study of Adverse Renal Effects of Immune Checkpoints Inhibitors: NCT03316417, 69HCL17_0475. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03316417 . Last Update: October 20, 2017	A1
203	NCT03321643	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab, Gemcitabine, Oxaliplatin, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: NCT03321643, NCI-2017-01957 PHI-96 10126 UM1CA186717. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321643 . Last Update: August 10, 2018	A1
204	NCT03321695	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of the Safety of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer in Argentina: NCT03321695, ML39852. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321695 . Last Update: December 13, 2017	A1
205	NCT03330886	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of the Safety of Atezolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma in Argentina: NCT03330886, ML39853. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330886 . Last Update: February 12, 2018	A1
206	NCT03337698	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus- Non-Small Cell Lung Cancer): NCT03337698, BO39610 2017-001267-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03337698 . Last Update: July 27, 2018	A1
207	NCT03340376	ClinicalTrials.gov, Universitaire Ziekenhuizen Leuven Roche Pharma AG. Doxorubicin Alone Versus Atezolizumab Alone Versus Doxorubicin and Atezolizumab in Recurrent Cervical Cancer: NCT03340376, BGOG-cx3. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340376 . Last Update: May 22, 2018	A1
208	NCT03340558	ClinicalTrials.gov, Niharika Mettu Roche-Genentech Duke University. Atezolizumab Monotherapy vs Atezolizumab Plus Cobimetinib in Liver Metastases From Colorectal Cancer: NCT03340558, Pro00085578. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340558 . Last Update: October 8, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
209	NCT03353831	ClinicalTrials.gov, AGO Research GmbH Hoffmann-La Roche. Atezolizumab With Bevacizumab and Chemotherapy vs Bevacizumab and Chemotherapy in Early Relapse Ovarian Cancer: NCT03353831, AGO-OVAR 2.29. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03353831 . Last Update: September 14, 2018	A1
210	NCT03354936	ClinicalTrials.gov, French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis Pitié-Salpêtrière Hospital Bicetre Hospital. ANRS CO24 OncoVIHAC (Onco VIH Anti Checkpoint): NCT03354936, 2017-A00699-44. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354936 . Last Update: January 25, 2018	A1
211	NCT03357224	ClinicalTrials.gov, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC Hoffmann-La Roche. PARCT: Trial of Atezolizumab in Relapsed/Refractory Cutaneous T Cell Lymphoma (CTCL): NCT03357224, EORTC 1652-CLTF. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357224 . Last Update: July 17, 2018	A1
212	NCT03359239	ClinicalTrials.gov, Matthew Galsky Genentech, Inc. Icahn School of Medicine at Mount Sinai. Atezolizumab Given in Combination With a Personalized Vaccine in Patients With Urothelial Cancer: NCT03359239, GCO 16-1387. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359239 . Last Update: July 20, 2018	A1
213	NCT03363867	ClinicalTrials.gov, Peter MacCallum Cancer Centre A. BEACON - Targeting the C1 Subtype of High Grade Serous Ovarian Cancer: NCT03363867, BEACON. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03363867 . Last Update: September 26, 2018	A1
214	NCT03369964	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With an Immunotherapy Agent Investigated With or Without Anti-Cd20 Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: NCT03369964, GO40150 2017-002587-41. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369964 . Last Update: April 5, 2018	A1
215	NCT03371017	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of the Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Chemotherapy for Patients With Early Relapsing Recurrent Triple-Negative Breast Cancer: NCT03371017, MO39193 2016-005119-42. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371017 . Last Update: October 9, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
216	NCT03371992	ClinicalTrials.gov, Nilogen Oncosystems Henry Ford Health System. Pilot Study of Nilogen 3D-EX and Its Ability to Predict Therapeutic Response to Anti-PD1 or Anti-PDL1 in NSCLC: NCT03371992, NO88352235. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371992 . Last Update: April 5, 2018	A1
217	NCT03386721	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study to Evaluate the Therapeutic Activity of RO6874281 as a Combination Therapy in Participants With Advanced and/or Metastatic Solid Tumors: NCT03386721, BP40234 2017-003182-94. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386721 . Last Update: September 14, 2018	A1
218	NCT03387540	ClinicalTrials.gov, Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere Institute of Cardiometabolism and Nutrition, France Vanderbilt University Vanderbilt University Medical Center. Evaluation of Reporting of Immune Checkpoint Inhibitor Associated Cardiovascular Adverse Reactions: NCT03387540, CIC1421-17-12. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387540 . Last Update: January 3, 2018	A1
219	NCT03390296	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Pfizer. Pfizer Immunotherapy Combinations for Acute Myeloid Leukemia (AML) Multi-Arm Study 1: NCT03390296, 2017-0337 NCI-2018-00972. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390296 . Last Update: August 17, 2018	A1
220	NCT03394885	ClinicalTrials.gov, Duke University Johns Hopkins University Genentech, Inc. Kaiser Permanente. Atezolizumab With Neoadjuvant Chemotherapy for Patients With Newly-Diagnosed Advanced-Stage Ovarian Cancer: NCT03394885, Pro00079313. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03394885 . Last Update: July 31, 2018	A1
221	NCT03395899	ClinicalTrials.gov, Queen Mary University of London Kliniken Essen-Mitte MedSIR Asan Medical Center Hoffmann-La Roche. Pre-operative Immunotherapy Combination Strategies in Breast Cancer: NCT03395899, 011604QM 2016-004424-38. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395899 . Last Update: January 10, 2018	A1
222	NCT03399071	ClinicalTrials.gov, Royal Marsden NHS Foundation Trust Merck KGaA. Study Title: Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable Oesophageal and Gastric Cancer: NCT03399071, 4557. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399071 . Last Update: February 12, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
223	NCT03399643	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate The Effectiveness Of Atezolizumab In Patients With Inoperable Locally-Advanced Or Metastatic Urothelial Carcinoma Of The Urinary Tract (Announce): NCT03399643, ML39704. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399643 . Last Update: October 2, 2018	A5
224	NCT03409016	ClinicalTrials.gov, University of Colorado, Denver Cancer League of Colorado. Biomarkers of Immune-Related Toxicity: NCT03409016, 17-1940.cc. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409016 . Last Update: September 7, 2018	A3
225	NCT03417544	ClinicalTrials.gov, Nancy Lin, MD Genentech, Inc. Dana-Farber Cancer Institute. Atezolizumab + Pertuzumab + Trastuzumab In CNS Mets In BC: NCT03417544, 17-546. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417544 . Last Update: February 22, 2018	A1
226	NCT03421288	ClinicalTrials.gov, IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest. Phase II Study of Atezolizumab + FLOT vs. FLOT Alone in Patients With Gastric Cancer and GEJ: NCT03421288, DANTE/FLOT8 2017-001979-23 MO30039 AIO-STO-0317. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03421288 . Last Update: September 18, 2018	A1
227	NCT03422523	ClinicalTrials.gov, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust Hoffmann-La Roche. Atezolizumab, Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Relapsed or Refractory DLBCL Not Suitable for High-dose Therapy: NCT03422523, RHM CAN1219 2016-002654-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422523 . Last Update: July 19, 2018	A1
228	NCT03424005	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Seattle Genetics, Inc. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (Morpheus-TNBC): NCT03424005, CO40115 2017-002038-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424005 . Last Update: September 7, 2018	A1
229	NCT03430518	ClinicalTrials.gov, Amy Tiersten AstraZeneca Eisai Inc. Icahn School of Medicine at Mount Sinai. Durvalumab and Eribulin in Her2-negative Metastatic Breast Cancer and Recurrent Ovarian Cancer: NCT03430518, GCO 17-2320. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430518 . Last Update: May 22, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
230	NCT03434379	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Compared With Sorafenib in Patients With Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma [IMbrave150]: NCT03434379, YO40245 2017-003691-31. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434379 . Last Update: October 2, 2018	A1
231	NCT03438318	ClinicalTrials.gov, Checkmate Pharmaceuticals Novella Clinical. Study Evaluating CMP-001 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03438318, CMP-001-003. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03438318 . Last Update: June 19, 2018	A1
232	NCT03448835	ClinicalTrials.gov, The Netherlands Cancer Institute Hoffmann-La Roche. Neoadjuvant Capecitabine, Oxaliplatin, Docetaxel and Atezolizumab in Resectable Gastric and GE-junction Cancer (PANDA): NCT03448835, N17PND. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448835 . Last Update: March 9, 2018	A1
233	NCT03452137	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A 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: NCT03452137, WO40242 2017-003302-40. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03452137 . Last Update: October 2, 2018	A1
234	NCT03455556	ClinicalTrials.gov, Mayo Clinic National Cancer Institute. Anetumab Ravnansine and Atezolizumab in Treating Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: NCT03455556, MC1711 NCI-2018-00307 P30CA015083. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455556 . Last Update: August 14, 2018	A1
235	NCT03456063	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Neoadjuvant Atezolizumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Patients With Resectable Stage II, IIIA, or Select IIIB Non-Small Cell Lung Cancer (IMpower030): NCT03456063, GO40241. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456063 . Last Update: October 2, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
236	NCT03463057	ClinicalTrials.gov, Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. The Feasibility and Clinical Efficacy of Atezolizumab Consolidation Treatment in High Risk (IPI > 2) DLBCL: NCT03463057, HO151 2017-002605-35. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463057 . Last Update: September 18, 2018	A1
237	NCT03464942	ClinicalTrials.gov, Peter MacCallum Cancer Centre, Australia Trans-Tasman Radiation Oncology Group. Stereotactic Radiation and Immunotherapy in Patients With Advanced Triple Negative Breast Cancer: NCT03464942, 17/013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03464942 . Last Update: March 14, 2018	A1
238	NCT03465891	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Genentech, Inc. Study of the PD-L1 Inhibitor Atezolizumab With or Without Low-dose, Local Radiation in Patients With Relapsed or Refractory Advanced Stage Follicular Lymphoma: NCT03465891, 17-360. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03465891 . Last Update: March 15, 2018	A1
239	NCT03473756	ClinicalTrials.gov, Bayer. Phase 1b/2 Study of Rogaratinib (BAY1163877) in Combination With Atezolizumab in Urothelial Carcinoma: NCT03473756, 19131 2017-001483-38. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473756 . Last Update: October 1, 2018	A5
240	NCT03474094	ClinicalTrials.gov, Centre Leon Berard Roche Pharma AG. Clinical and Biological Activity of an Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Operable Localised Soft Tissue Sarcomas Patients to be Treated With Radiotherapy: NCT03474094, RT-Immune (ET16-132). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474094 . Last Update: September 28, 2018	A1
241	NCT03483012	ClinicalTrials.gov, Dana-Farber Cancer Institute Genentech, Inc. Atezolizumab + Stereotactic Radiosurgery in Triple-negative Breast Cancer and Brain Metastasis: NCT03483012, 17-519. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483012 . Last Update: May 2, 2018	A1
242	NCT03492242	ClinicalTrials.gov, Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France. Immune CHeckpoint Inhibitors Monitoring of Adverse Drug ReAction: NCT03492242, CIC1421-18-06. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492242 . Last Update: September 26, 2018	A4

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
243	NCT03498222	ClinicalTrials.gov, Queen Mary University of London Polaris Group Hoffmann-La Roche. Study in Patients With Tumours Requiring Arginine to Assess ADI-PEG 20 With Atezolizumab, Pemetrexed and Carboplatin: NCT03498222, 012375QM. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498222 . Last Update: April 13, 2018	A1
244	NCT03498521	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Foundation Medicine, Inc. A Phase II Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site: NCT03498521, MX39795 2017-003040-20. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498521 . Last Update: October 5, 2018	A1
245	NCT03498716	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Breast International Group Alliance Foundation Trials Institut Jules Bordet Clinical Trials Support Unit Frontier Science and Technology Research Foundation Inc. 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: NCT03498716, WO39391 2016-003695-47 BIG 16-05 AFT-27 ALEXANDRA. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498716 . Last Update: October 9, 2018	A1
246	NCT03502785	ClinicalTrials.gov, Inovio Pharmaceuticals. INO-5401 + INO-9012 in Combination With Atezolizumab in Locally Advanced Unresectable or Metastatic/Recurrent Urothelial Carcinoma: NCT03502785, UCa-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502785 . Last Update: August 31, 2018	A2
247	NCT03513952	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab and CYT107 in Treating Participants With Locally Advanced, Inoperable, or Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT03513952, NCI-2018-00684 CITN-14 P30CA015704 U01CA154967. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513952 . Last Update: September 12, 2018	A5
248	NCT03519295	ClinicalTrials.gov, GERCOR - Multidisciplinary Oncology Cooperative Group Roche Pharma AG. A Study of mDCF in Combination or Not With Atezolizumab in Advanced Squamous Cell Anal Carcinoma: NCT03519295, SCARCE C17-02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519295 . Last Update: July 4, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
249	NCT03526432	ClinicalTrials.gov, University of Oklahoma Genentech, Inc. Phase II Study of Atezolizumab + Bevacizumab in Endometrial Cancer: NCT03526432, 9178. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526432 . Last Update: August 10, 2018	A1
250	NCT03526887	ClinicalTrials.gov, Spanish Lung Cancer Group. Re-challenge Pembrolizumab Study as a Second or Further Line in Patients With Advanced NSCLC: NCT03526887, GECP 17/02_REPLAY. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526887 . Last Update: October 4, 2018	A1
251	NCT03526900	ClinicalTrials.gov, Spanish Lung Cancer Group. Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-naïve Patients With Asymptomatic Brain Metastasis: NCT03526900, GECP 17/05_ATEZO-BRAIN. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526900 . Last Update: October 4, 2018	A1
252	NCT03533283	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. An Open-Label Phase IB Study of RO7082859 and Atezolizumab in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT03533283, NP39488. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03533283 . Last Update: September 27, 2018	A1
253	NCT03540420	ClinicalTrials.gov, Norwegian University of Science and Technology University Hospital of North Norway Alesund Hospital Vestre Viken Hospital Trust University Hospital, Akershus Levanger Hospital Helse Stavanger HF The Hospital of Vestfold Haukeland University Hospital Sorlandet Hospital HF. Atezolizumab After Concurrent Chemo-radiotherapy Versus Chemo-radiotherapy Alone in Limited Disease Small-cell Lung Cancer: NCT03540420, 2017-11-03BHG 2017-004572-62. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03540420 . Last Update: September 20, 2018	A1
254	NCT03548428	ClinicalTrials.gov, Centre Antoine Lacassagne Centre Hospitalier Universitaire de Caen Normandie Roche Pharma AG. Stereotaxic Body Irradiation of Oligometastase in Sarcoma (Stereosarc): NCT03548428, 2017_16. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03548428 . Last Update: June 26, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
255	NCT03554083	ClinicalTrials.gov, Mayo Clinic National Cancer Institute Genentech, Inc. Stand Up To Cancer. Neoadjuvant Combination Targeted and Immunotherapy for Patients With High-Risk Stage III Melanoma: NCT03554083, MC1776 NCI-2018-01018 P30CA015083. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554083 . Last Update: September 3, 2018	A1
256	NCT03555149	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (Morpheus-CRC): NCT03555149, CO39612 2017-004566-99. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03555149 . Last Update: September 26, 2018	A1
257	NCT03556839	ClinicalTrials.gov, Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario Hoffmann-La Roche Apices Soluciones S.L. Platinum Chemotherapy Plus Paclitaxel With Bevacizumab and Atezolizumab in Metastatic Carcinoma of the Cervix: NCT03556839, BEATcc 2018-000367-83 ENGOT-Cx10 GEICO 68-C. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556839 . Last Update: October 1, 2018	A1
258	NCT03559647	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. The Effectiveness Of Atezolizumab In Patients With Locally-Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Prior Chemotherapy: NCT03559647, ML39885. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559647 . Last Update: October 2, 2018	A1
259	NCT03563716	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study of MTIG7192A in Combination With Atezolizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03563716, GO40290 2018-000280-81. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563716 . Last Update: September 26, 2018	A1
260	NCT03566485	ClinicalTrials.gov, Vanderbilt-Ingram Cancer Center Genentech, Inc. Stand Up To Cancer. Atezolizumab and Cobimetinib or Idasanutlin in Participants With Stage IV or Unresectable Recurrent Estrogen Receptor Positive Breast Cancer: NCT03566485, VICC BRE 17107 NCI-2018-01159. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03566485 . Last Update: June 27, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
261	NCT03577132	ClinicalTrials.gov, Seoul National University Hospital. The Efficacy of Neoadjuvant Atezolizumab Treatment in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer: NCT03577132, SeoulNUHuro_Atezolizumab. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03577132 . Last Update: July 31, 2018	A1
262	NCT03579472	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center EMD Serono. M7824 and Eribulin Mesylate in Treating Participants With Metastatic Triple Negative Breast Cancer: NCT03579472, 2017-0500 NCI-2018-01140. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579472 . Last Update: October 8, 2018	A1
263	NCT03588039	ClinicalTrials.gov, Athenex, Inc. Study of Oraxol and Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors: NCT03588039, KX-ORAX-011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03588039 . Last Update: July 17, 2018	A2
264	NCT03595592	ClinicalTrials.gov, Fondazione Michelangelo Hoffmann-La Roche. Neoadjuvant Treatment of HER2 Positive Early High-risk and Locally Advanced Breast Cancer: NCT03595592, FM-17-B01 2017-000981-31. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03595592 . Last Update: July 26, 2018	A1
265	NCT03598270	ClinicalTrials.gov, Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario Hoffmann-La Roche Apices Soluciones S.L. Platinum-based Chemotherapy With Atezolizumab and Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer (ANITA): NCT03598270, ANITA 2018-000366-11 ENGOT-Ov41 GEICO 69-O. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598270 . Last Update: July 25, 2018	A1
266	NCT03600701	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Atezolizumab and Cobimetinib in Treating Patients With Metastatic, Recurrent, or Refractory Non-small Cell Lung Cancer: NCT03600701, NCI-2017-01812 10166 UM1CA186691. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03600701 . Last Update: September 12, 2018	A1
267	NCT03603184	ClinicalTrials.gov, Mario Negri Institute for Pharmacological Research. Atezolizumab Trial in Endometrial Cancer - AtTEnd: NCT03603184, IRFMN-EN-7556. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03603184 . Last Update: September 6, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
268	NCT03612791	ClinicalTrials.gov, Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. Trial Assessing the Inhibitor of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Immune Checkpoint Atezolizumab: NCT03612791, 2017-003622-33 2017/2608. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03612791 . Last Update: August 2, 2018	A1
269	NCT03614949	ClinicalTrials.gov, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Genentech, Inc. SBRT and Atezolizumab in the Management of Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer: NCT03614949, MCC-19662 ML40521. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03614949 . Last Update: August 3, 2018	A1
270	NCT03616691	ClinicalTrials.gov, Samsung Medical Center. Atezolizumab Monotherapy and Consequent Therapy With Atezolizumab Plus Bevacizumab for NSCLC: NCT03616691, 2018-05-170. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616691 . Last Update: August 6, 2018	A1
271	NCT03618953	ClinicalTrials.gov, Turnstone Biologics, Inc. This is a Trial of MG1-E6E7 With Ad-E6E7 and Atezolizumab in Patients With HPV Associated Cancers: NCT03618953, Ad-MG1-E6E7-002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03618953 . Last Update: September 28, 2018	A1
272	NCT03620435	ClinicalTrials.gov, McGill University Health Center. Trimodal Therapy Plus Atezolizumab in Muscle-invasive Bladder Cancer: NCT03620435, ML-39576. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620435 . Last Update: August 13, 2018	A2
273	NCT03625141	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib Plus Atezolizumab in BRAFV600 Wild-type Melanoma With Central Nervous System Metastases and Cobimetinib Plus Atezolizumab and Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-positive Melanoma With Central Nervous System Metastases: NCT03625141, MO39136. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625141 . Last Update: August 10, 2018	A1
274	NCT03628716	ClinicalTrials.gov, Bavarian Nordic. CV301 Combined With PD-1/L1 Blockade in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer: NCT03628716, CV301-BLD-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628716 . Last Update: August 14, 2018	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
275	NCT03637764	ClinicalTrials.gov, Sanofi. Safety, Preliminary Efficacy and PK of Isatuximab (SAR650984) Alone or in Combination With Atezolizumab in Patients With Advanced Malignancies: NCT03637764, ACT15377 2018-000390-67 U1111-1202-0839. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637764 . Last Update: September 28, 2018	A1
276	NCT03644823	ClinicalTrials.gov, Oslo University Hospital. Combinatory ImmunoTherapy-1 (Com-IT-1) Irradiation and PD-1 Blockade in Locally Advanced / Advanced NSCLC: NCT03644823, COM-IT-1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644823 . Last Update: August 28, 2018	A1
277	NCT03645330	ClinicalTrials.gov, Chugai Pharmaceutical The Japan Lung Cancer Society. A Study of Atezolizumab in Patients With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: NCT03645330, J-TAIL. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645330 . Last Update: September 6, 2018	A1
278	NCT03647956	ClinicalTrials.gov, The University of Hong Kong. Atezolizumab in Combination With Bevacizumab, Carboplatin and Pemetrexed for EGFR-mutant Metastatic NSCLC Patients After Failure of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: NCT03647956, ML40560. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647956 . Last Update: August 27, 2018	A1
279	NCT03650348	ClinicalTrials.gov, Pieris Pharmaceuticals, Inc. PRS-343 in Combination With Atezolizumab in HER2-Positive Solid Tumors: NCT03650348, PRS-343-PCS_08_18. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03650348 . Last Update: August 28, 2018	A2
280	NCT03654833	ClinicalTrials.gov, University of Leicester British Lung Foundation Clovis Oncology, Inc. Eli Lilly and Company Merck Sharp & Dohme Corp. BerGenBio ASA Roche Pharma AG University Hospitals, Leicester The Christie NHS Foundation Trust. Mesothelioma Stratified Therapy (MiST) : A Multi-drug Phase II Trial in Malignant Mesothelioma: NCT03654833, 0627. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03654833 . Last Update: August 31, 2018	A1
281	NCT03656094	ClinicalTrials.gov, Samsung Medical Center. Chemotherapy With Pembrolizumab Continuation After Progression to PD-1/L1 Inhibitors: NCT03656094, SMC 2018-07-044. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656094 . Last Update: September 3, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
282	NCT03673787	ClinicalTrials.gov, Institute of Cancer Research, United Kingdom Hoffmann-La Roche. A Trial of Ipatasertib in Combination With Atezolizumab: NCT03673787, CCR4720. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03673787 . Last Update: September 17, 2018	A1
283	NCT03686332	ClinicalTrials.gov, The Netherlands Cancer Institute Hoffmann-La Roche. PEtile Cancer Radio- and Immunotherapy CLinical Exploration Study: NCT03686332, N18PER 2018-000603-17. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03686332 . Last Update: September 26, 2018	A1
284	NCT03689855	ClinicalTrials.gov, Washington University School of Medicine Eli Lilly and Company. Ramucirumab and Atezolizumab After Progression on Any Immune Checkpoint Blocker in NSCLC: NCT03689855, 18-x304. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03689855 . Last Update: October 2, 2018	A1
285	NCT03693014	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors: NCT03693014, 18-359. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014 . Last Update: October 2, 2018	A2
286	NCT03693573	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab in Untreated Locally Advanced or Metastatic Clear Cell or Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT03693573, MO39939. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693573 . Last Update: October 3, 2018	A1
287	NCT03694262	ClinicalTrials.gov, Medical College of Wisconsin. The EndoBARR Trial (Endometrial Bevacizumab, Atezolizumab, Rucaparib): NCT03694262, PRO. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03694262 . Last Update: October 3, 2018	A1
288	NCT03695380	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Clinical Study of Cobimetinib Administered in Combination With Niraparib, With or Without Atezolizumab to Patients With Advanced Platinum-sensitive Ovarian Cancer: NCT03695380, YO40482 2018-000631-27. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695380 . Last Update: October 4, 2018	A1
289	NCT03697850	ClinicalTrials.gov, UNICANCER Roche Pharma AG. Atezolizumab After Chemo-radiotherapy for MIBC Patients Not Eligible for Radical Cystectomy: NCT03697850, UC-0160/1715. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697850 . Last Update: October 5, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
290	NCT03698461	ClinicalTrials.gov, Asan Medical Center Hoffmann-La Roche. Treatment of Colorectal Liver Metastases With Immunotherapy and Bevacizumab: NCT03698461, ASA-1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03698461 . Last Update: October 8, 2018	A1
291	NCT03708224	ClinicalTrials.gov, University of California, San Francisco Genentech, Inc. Phase II Study of Perioperative Immunotherapy in Patients With Advanced Non-Virally Associated Squamous Cell Carcinoma: NCT03708224, 177018 18-25114. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03708224 . Last Update: October 17, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
WHO ICTRP			
292	CTRI/2017/08/009196	WHO ICTRP, F HoffmanLa Roche Ltd. Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract: CTRI/2017/08/009196, MO29983 Protocol version 3.0 dated 23-Nov-2016; 2017. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=19094 [Last Update: 11.10.2018].	A1
293	CTRI/2017/10/010010	WHO ICTRP, F HoffmannLa Roche Ltd. 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): CTRI/2017/10/010010, MO39196, Protocol Version 1.0 dated 14 Feb 2017; 2017. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=19034 [Last Update: 11.10.2018].	A1
294	CTRI/2017/11/010690	WHO ICTRP, F HoffmannLa Roche Ltd. A clinical trial to study the efficacy and safety of Atezolizumab compared with standard Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer patients with poor performance status: CTRI/2017/11/010690, Version 1.0 dated 13 Feb 2017; 2017. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=19464 [Last Update: 11.10.2018].	A1
295	CTRI/2018/05/014028	WHO ICTRP, F HoffmannLa Roche Ltd. A clinical trial to compare the effects, of atezolizumab versus placebo on patients with locally advanced cancer of the head and neck region: CTRI/2018/05/014028, WO40242_Version 2.0_dated 03Nov2017; 2018. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=22932 [Last Update: 11.10.2018].	A1
296	DRKS00006121	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer: DRKS00006121, NCT02108652;GO29293; 2014. URL: http://www.drks.de/DRKS00006121 [Last Update: 11.10.2018].	A1
297	DRKS00006434	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Phase II, Randomized Study of Atezolizumab Administered as Monotherapy or In Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib In Patients With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma: DRKS00006434, 2013-003167-58;NCT01984242;WO29074;2013-003167-58; 2014. URL: http://www.drks.de/DRKS00006434 [Last Update: 11.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
298	DRKS00007129	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A PHASE Ib STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOLOGY OF MPDL3280A ADMINISTERED WITH OBINUTUZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA: DRKS00007129, 2014-001812-21;NCT02220842;GO29383;2014-001812-21; 2014. URL: http://www.drks.de/DRKS00007129 [Last Update: 11.10.2018].	A1
299	DRKS00007603	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY IMvigor211: DRKS00007603, 2014-003231-19;NCT02302807;GO29294;2014-003231-19; 2015. URL: http://www.drks.de/DRKS00007603 [Last Update: 11.10.2018].	A1
300	DRKS00010846	WHO ICTRP, Queen Mary University of London. A Phase II Study Investigating Preoperative MPDL3280A in Operable Transitional Cell Carcinoma of the Bladder (ABACUS): DRKS00010846, 2015-001112-35;NCT02662309;010463QM;2015-001112-35; 2016. URL: http://www.drks.de/DRKS00010846 [Last Update: 11.10.2018].	A1
301	DRKS00012388	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Phase III, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of, Ineligibility for, or Refusal of a Taxane Regimen: DRKS00012388, 2016-003092-22;NCT03016312;CO39385;2016-003092-22; 2017. URL: http://www.drks.de/DRKS00012388 [Last Update: 11.10.2018].	A1
302	EUCTR2013-001484-23-NL	WHO ICTRP, BOOG Study Center. Study with carboplatin-cyclophosphamide versus paclitaxel with or without atezolizumab in advanced breast cancer: EUCTR2013-001484-23-NL, Triple-B; 2013. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001484-23 [Last Update: 01.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
303	EUCTR2014-001017-61-IT	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A clinical trial evaluating tumour marker-driven treatment choices for advanced colorectal cancer: EUCTR2014-001017-61-IT, MO29112; 2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001017-61 [Last Update: 12.03.2018].	A1
304	EUCTR2014-002835-32-DK	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study of RO7009789 in Combination with MPDL3280A in Patients with Locally Advanced and Metastatic Solid Tumors: EUCTR2014-002835-32-DK, BP29392; 2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002835-32 [Last Update: 30.03.2015].	A1
305	EUCTR2014-003231-19-CZ	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A comparative study of MPDL3280A versus chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: EUCTR2014-003231-19-CZ, GO29294; 2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003231-19 [Last Update: 03.04.2017].	A1
306	EUCTR2014-004684-20-ES	WHO ICTRP, Roche Farma S.A en nombre de F. Hoffmann-La Roche LTD. Phase 3 study of immunotherapy combined with growth factor inhibitors compared to conventional sunitinib for advanced kidney cancer: EUCTR2014-004684-20-ES, WO29637; 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004684-20 [Last Update: 24.08.2015].	A1
307	EUCTR2014-004697-41-DK	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Trial of Anti-PD-L1 Antibody (MPDL3280A) in Pediatric and Young Adult Patients with Previously Treated Solid Tumors: EUCTR2014-004697-41-DK, GO29664; 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004697-41 [Last Update: 21.09.2015].	A1
308	EUCTR2014-005017-23-DE	WHO ICTRP, Fondazione Michelangelo - Avanzamento dello studio e cura dei tumori. Neoadjuvant therapy in TRIPLe negative breast cancer with antiPDL1: EUCTR2014-005017-23-DE, FM-14-B02; 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005017-23 [Last Update: 23.07.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
309	EUCTR2015-000269-30-DE	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. An open-label, multicohort, phase II study of Atezolizumab in advanced solid tumors: EUCTR2015-000269-30-DE, MO29518; 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000269-30 [Last Update: 23.07.2018].	A1
310	EUCTR2015-001112-35-GB	WHO ICTRP, Queen Mary University of London. A phase II study investigating use of the drug MPDL3280A before surgery in bladder cancer patients: EUCTR2015-001112-35-GB, 010463QM; 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001112-35 [Last Update: 18.04.2016].	A1
311	EUCTR2015-002752-27-DE	WHO ICTRP, University Hospital Heidelberg. In this trial patients with newly diagnosed glioblastoma with an unmethylated MGMT-promoter are treated with targeted substances according to the results of a molecular and genomic characterization of their tumor tissue. One out of 8 drugs is given to the patient in combination with radiotherapy: EUCTR2015-002752-27-DE, NCT-2014-0235/N2M2; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002752-27 [Last Update: 30.04.2018].	A1
312	EUCTR2015-004189-27-DE	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination With Atezolizumab or Atezolizumab-Placebo in Participants With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer who Have Received Prior Trastuzumab and Taxane Based Therapy: EUCTR2015-004189-27-DE, WO30085;NCT02924883; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004189-27 [Last Update: 25.06.2018].	A1
313	EUCTR2015-005097-37-DE	WHO ICTRP, University Hospital Essen. A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma: EUCTR2015-005097-37-DE, ImmunoCobiVem_2015; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005097-37 [Last Update: 27.08.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
314	EUCTR2015-005097-37-FR	WHO ICTRP, University Hospital Essen. A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma: EUCTR2015-005097-37-FR, ImmunoCobiVem_2015;2015-005097-37-DE; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005097-37 [Last Update: 28.05.2018].	A1
315	EUCTR2015-005097-37-GR	WHO ICTRP, University Hospital Essen. A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma: EUCTR2015-005097-37-GR, ImmunoCobiVem_2015;2015-005097-37-DE; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005097-37 [Last Update: 21.05.2018].	A1
316	EUCTR2015-005471-24-AT	WHO ICTRP, ARCAGY-GINECO. A study of atezolizumab compared to placebo for subjects with late relapse ovarian cancer receiving a treatment with platinum-based chemotherapy and bevacizumab: EUCTR2015-005471-24-AT, GINECO-OV236b;ENGOT;2015-005471-24-FR; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005471-24 [Last Update: 19.02.2018].	A1
317	EUCTR2015-005471-24-FR	WHO ICTRP, ARCAGY-GINECO. A study of atezolizumab compared to placebo for subjects with late relapse ovarian cancer receiving a treatment with platinum-based chemotherapy and bevacizumab: EUCTR2015-005471-24-FR, GINECO-OV236b;ENGOT; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005471-24 [Last Update: 21.07.2016].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
318	EUCTR2016-000250-35-ES	WHO ICTRP, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study of Atezolizumab in Combination With Gemcitabine/Carboplatin Versus Gemcitabine/Carboplatin plus placebo in Patients With Untreated Urothelial Carcinoma who are Ineligible for Cisplatin-Based Therapy: EUCTR2016-000250-35-ES, WO30070; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000250-35 [Last Update: 08.08.2016].	A5
319	EUCTR2016-000547-14-BE	WHO ICTRP, BGOG-UZLeuven. A trial comparing doxorubicin versus atezolizumab versus doxorubicin and atezolizumab in cervical cancer: EUCTR2016-000547-14-BE, BGOG-cx3; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000547-14 [Last Update: 20.08.2018].	A1
320	EUCTR2016-002579-83-ES	WHO ICTRP, Janssen-Cilag International NV. A study of Daratumumab combined with Atezolizumab versus Atezolizumab in Previously Treated Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: EUCTR2016-002579-83-ES, 54767414LUC2001; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83 [Last Update: 20.08.2018].	A1
321	EUCTR2016-003579-22-ES	WHO ICTRP, Roche Farma S.A. que realiza el ensayo en España y que actúa como representante de F.Hoffmann- La Roche. A 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: EUCTR2016-003579-22-ES, MO39107; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003579-22 [Last Update: 21.08.2017].	A1
322	EUCTR2016-003795-49-FR	WHO ICTRP, Ifct. Immunotherapy (atezolizumab) or chemotherapy as second-lin therapy in patients with small cell lung cancer (SCLC): EUCTR2016-003795-49-FR, IFCT-1603; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003795-49 [Last Update: 06.02.2017].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
323	EUCTR2016-004165-58-GB	WHO ICTRP, Genentech I. A Study of MOXR0916 in Combination with Atezolizumab versus Atezolizumab Alone in Patients with Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma who are Ineligible for Cisplatin-Based Therapy: EUCTR2016-004165-58-GB, GO39590; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004165-58 [Last Update: 03.07.2017].	A5
324	EUCTR2016-004526-41-BE	WHO ICTRP, Grand hôpital de Charleroi. A PHASE Ib/II STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB COMBINED WITH RADIO-CHEMOTHERAPY IN A PREOPERATIVE SETTING FOR PATIENTS WITH LOCALIZED RECTAL CANCER (R-IMMUNE): EUCTR2016-004526-41-BE, ONCOGHdC2015-02; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004526-41 [Last Update: 08.05.2017].	A1
325	EUCTR2016-004734-22-DE	WHO ICTRP, F. Hoffman-La Roche Ltd. A Study of Atezolizumab with Neoadjuvant Anthracycline/Nab-Paclitaxel Chemotherapy Compared with Placebo and Chemotherapy in Patients with Early Triple-Negative Breast Cancer: EUCTR2016-004734-22-DE, WO39392; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004734-22 [Last Update: 03.09.2018].	A1
326	EUCTR2016-004744-11-NL	WHO ICTRP, Academic Medical Center. PDL-1 targeting in resectable oesophageal cancer: a phase IB feasibility study of Atezolizumab and chemoradiation (PERFECT): EUCTR2016-004744-11-NL, PERFECT; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004744-11 [Last Update: 13.03.2017].	A1
327	EUCTR2016-005019-42-FR	WHO ICTRP, Centre Léon Bérard. A clinical trial aiming to assess the effect of an immunotherapy for the treatment of soft tissue sarcomas treated by radiotherapy: EUCTR2016-005019-42-FR, ET16-132; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005019-42 [Last Update: 19.03.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
328	EUCTR2016-005061-31-FR	WHO ICTRP, LYSARC. EVALUATION OF THE COMBINATION OF ATEZOLIZUMAB, WITH VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB FOR RELAPSED/REFRACTORY LYMPHOMAS: EUCTR2016-005061-31-FR, GATA; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005061-31 [Last Update: 08.01.2018].	A1
329	EUCTR2017-000076-28-ES	WHO ICTRP, Roche Farma S.A que realiza el ensayo. A 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): EUCTR2017-000076-28-ES, BO29554; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28 [Last Update: 04.09.2017].	A1
330	EUCTR2017-000202-37-DE	WHO ICTRP, AGO Research GmbH. Evaluation of treatment combination Atezolizumab/Bevacizumab +/- Chemotherapy in patients with recurrent ovarian cancer: EUCTR2017-000202-37-DE, AGO-OVAR2.29;NCT03353831;ov-34;2017-000202-37; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000202-37 [Last Update: 15.10.2018].	A1
331	EUCTR2017-000830-68	WHO ICTRP, F. Hoffman-La Roche Ltd. A Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination with Venetoclax, with or Without Atezolizumab, in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: EUCTR2017-000830-68-NL, BO39813; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000830-68 [Last Update: 15.10.2018].	A1
332	EUCTR2017-001409-34-SI	WHO ICTRP, F. Hoffman-La Roche Ltd. A Study of Atezolizumab to investigate long term safety and efficacy in patients with locally advanced or metastatic non small cell lung cancer (NSCLC): EUCTR2017-001409-34-SI, MO39171; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34 [Last Update: 23.07.2018].	A1
333	EUCTR2017-001428-23-NL	WHO ICTRP, NKI-AVL. Study to assess the effect of carboplatin and atezolizumab in patients with metastatic lobular breast cancer: EUCTR2017-001428-23-NL, M17GEL; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001428-23 [Last Update: 09.10.2017].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
334	EUCTR2017-001483-38-ES	WHO ICTRP, Bayer AG. Phase 1b/2 study of rogaratinib (BAY 1163877) in combination with atezolizumab in urothelial carcinoma: EUCTR2017-001483-38-ES, BAY1163877/19131; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001483-38 [Last Update: 11.06.2018].	A2
335	EUCTR2017-001483-38-FR	WHO ICTRP, Bayer AG. Phase 1b/2 study of rogaratinib (BAY 1163877) in combination with atezolizumab in urothelial carcinoma: EUCTR2017-001483-38-FR, BAY1163877/19131;2017-001483-38-ES; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001483-38 [Last Update: 23.07.2018].	A2
336	EUCTR2017-001979-23-DE	WHO ICTRP, IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest. Comparison of a standard chemotherapy with additional medication for patients with operable gastric cancer: EUCTR2017-001979-23-DE, DANTE/FLOT8;Roche;AIO; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001979-23 [Last Update: 23.07.2018].	A1
337	EUCTR2017-002237-29-HU	WHO ICTRP, BioLineRx, Ltd. A Phase Ib/II, Multicenter, Single Arm, Open-Label Study, To Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of the BL-8040 and Atezolizumab Combination for Maintenance Treatment in Subjects with Acute Myeloid Leukemia who are 60 Years or Older - The BATTLE Study: EUCTR2017-002237-29-HU, BL-8040.AML.202; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002237-29 [Last Update: 08.01.2018].	A1
338	EUCTR2017-002857-12-DE	WHO ICTRP, F. Hoffman-La Roche Ltd. A 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: EUCTR2017-002857-12-DE, GO40241; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002857-12 [Last Update: 20.08.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
339	EUCTR2017-002857-12-HU	WHO ICTRP, F. Hoffman-La Roche Ltd. A 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: EUCTR2017-002857-12-HU, GO40241;2017-002857-12-ES; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002857-12 [Last Update: 30.04.2018].	A1
340	EUCTR2017-002857-12-SE	WHO ICTRP, F. Hoffman-La Roche Ltd. A 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: EUCTR2017-002857-12-SE, GO40241;2017-002857-12-DE; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002857-12 [Last Update: 17.09.2018].	A1
341	EUCTR2017-002857-12-SI	WHO ICTRP, F. Hoffman-La Roche Ltd. A 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: EUCTR2017-002857-12-SI, GO40241;2017-002857-12-DE; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002857-12 [Last Update: 20.08.2018].	A1
342	EUCTR2017-003185-27-FR	WHO ICTRP, GERCOR. A non-comparative randomized phase II study evaluating atezolizumab in combination with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil for the treatment of metastatic or unresectable locally advanced squamous cell anal carcinoma: EUCTR2017-003185-27-FR, C17-02; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003185-27 [Last Update: 23.07.2018].	A1
343	EUCTR2017-003511-20	WHO ICTRP, HOVON Foundation. Imaging with a radioactively-labeled antibody against PDL-1 in patients with lymphoma: EUCTR2017-003511-20-NL, 201700599; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003511-20 [Last Update: 15.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
344	EUCTR2017-003854-17-NL	WHO ICTRP, Antoni van Leeuwenhoek. Pre-operative capecitabine, oxaliplatin, docetaxel and atezolizumab in gastric cancer (PANDA): EUCTR2017-003854-17-NL, N17PND; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003854-17 [Last Update: 11.06.2018].	A1
345	EUCTR2017-005108-89-SE	WHO ICTRP, Vall d'Hebron Institute of Oncology. A modular multi-Basket trial to improve personalized medicine in cancer patients: EUCTR2017-005108-89-SE, VHIO17002; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005108-89 [Last Update: 03.09.2018].	A1
346	EUCTR2017-005154-11-ES	WHO ICTRP, Spanish Lung Cancer Group. Study to assess efficacy of Atezolizumab in combination with Carboplatin Plus Pemetrexed in patients who are chemotherapy-naïve and have stage IV non-squamous non-small cell lung cancer with asymptomatic brain metastases (ATEZO-BRAIN): EUCTR2017-005154-11-ES, GEC17/05; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005154-11 [Last Update: 18.06.2018].	A1
347	EUCTR2018-000390-67-BE	WHO ICTRP, Sanofi-aventis recherche & développement. Safety, Preliminary Efficacy and PK of Isatuximab (SAR650984) Alone or in Combination with Atezolizumab in Patients with Advanced Malignancies: EUCTR2018-000390-67-BE, ACT15377; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000390-67 [Last Update: 17.09.2018].	A2
348	EUCTR2018-000603-17-NL	WHO ICTRP, Antoni van Leeuwenhoek. A Phase 2 study of atezolizumab with or without radiotherapy in penile cancer: EUCTR2018-000603-17-NL, N18PER; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000603-17 [Last Update: 01.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
349	EUCTR2018-000759-41-ES	WHO ICTRP, Roche Farma S.A que realiza el ensayo en España y actúa como representante de F. Hoffmann-La Roche LTD. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib Plus Atezolizumab in BRAFV600 Wild-Type Melanoma with Central Nervous System Metastases and Cobimetinib Plus Atezolizumab and Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Melanoma with Central Nervous System Metastases: EUCTR2018-000759-41-ES, MO39136; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000759-41 [Last Update: 20.08.2018].	A1
350	EUCTR2018-000759-41-HU	WHO ICTRP, F. Hoffman-La Roche Ltd. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib Plus Atezolizumab in BRAFV600 Wild-Type Melanoma with Central Nervous System Metastases and Cobimetinib Plus Atezolizumab and Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Melanoma with Central Nervous System Metastases: EUCTR2018-000759-41-HU, MO39136; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000759-41 [Last Update: 24.09.2018].	A1
351	EUCTR2018-000977-62	WHO ICTRP, Queen Mary University of London. BARBICAN: investigating AKT inhibitors in combination with immunotherapy and chemotherapy in patients with triple negative breast cancer: EUCTR2018-000977-62-GB, 012418QM; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000977-62 [Last Update: 15.10.2018].	A1
352	ISRCTN11965217	WHO ICTRP, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. A trial to assess whether the addition of atezolizumab to current standard treatment for patients with relapsed or refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, who are not able to have high dose therapy, improves survival outcomes: ISRCTN11965217, 2016-002654-21;36300; 2017. URL: http://isrctn.com/ISRCTN11965217 [Last Update: 10.09.2018].	A1
353	ISRCTN39816629	WHO ICTRP, University of Leicester. Mesothelioma Stratified Therapy (MiST): A multi-drug phase II trial in malignant mesothelioma: ISRCTN39816629, 2017-003353-41 ;NCT03654833;0627; 2018. URL: http://isrctn.com/ISRCTN39816629 [Last Update: 15.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
354	JPRN-JapicCTI-132208	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Phase I Clinical Study of MPDL3280A in Patients with Advanced Solid Tumors: JPRN-JapicCTI-132208; 2013. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132208 [Last Update: 26.02.2018].	A1
355	JPRN-JapicCTI-142530	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A Phase 3 Study of Atezolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: JPRN-JapicCTI-142530, NCT02008227; 2014. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142530 [Last Update: 29.01.2018].	A1
356	JPRN-JapicCTI-142596	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A Phase 2 Study of Atezolizumab in Patients With PD-L1 Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: JPRN-JapicCTI-142596, NCT02031458; 2014. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142596 [Last Update: 29.01.2018].	A1
357	JPRN-JapicCTI-142739	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A Study of atezolizumab Compared with Chemotherapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer: JPRN-JapicCTI-142739; 2014. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142739 [Last Update: 29.01.2018].	A1
358	JPRN-JapicCTI-153087	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A Phase III Study of Atezolizumab Treatment Versus Observation as Adjuvant Therapy in Patients With High Risk Muscle Invasive Urothelial Carcinoma After Surgical Resection IMvigor010: JPRN-JapicCTI-153087, NCT02450331; 2015. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153087 [Last Update: 29.01.2018].	A1
359	JPRN-JapicCTI-163144	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Atezolizumab Adjuvant phase 3 study in Lung Cancer IMpower010: JPRN-JapicCTI-163144, NCT02486718; 2016. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163144 [Last Update: 21.05.2018].	A1
360	JPRN-JapicCTI-163197	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A Phase III Study of atezolizumab in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Patients With Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer IMpower132: JPRN-JapicCTI-163197, NCT02657434; 2016. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163197 [Last Update: 29.01.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
361	JPRN-JapicCTI-163282	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A Phase III Study of atezolizumab or Placebo in Combination With Nab-paclitaxel For Patients With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast CancerIMpassion130: JPRN-JapicCTI-163282, NCT02425891; 2016. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163282 [Last Update: 10.09.2018].	A1
362	JPRN-JapicCTI-163303	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer IMpower133: JPRN-JapicCTI-163303; 2016. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163303 [Last Update: 29.01.2018].	A1
363	JPRN-JapicCTI-163325	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A PHASE I STUDY OF CODRITUZUMAB, IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA: JPRN-JapicCTI-163325; 2016. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163325 [Last Update: 29.01.2018].	A1
364	JPRN-JapicCTI-163330	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. PHASE I STUDY OF GDC-0919 AS A SINGLE AGENT AND IN COMBINATION WITH OTHER ANTICANCER DRUGS IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS: JPRN-JapicCTI-163330; 2016. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163330 [Last Update: 29.01.2018].	A1
365	JPRN-JapicCTI-163427	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. FOLLOW-UP STUDY OF ATEZOLIZUMAB FOR UC: JPRN-JapicCTI-163427; 2016. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163427 [Last Update: 10.09.2018].	A1
366	JPRN-JapicCTI-173481	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A PHASE III PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB(ANTI-PD-L1 ANTIBODY)AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA AT HIGH RISK OF DEVELOPING METASTASIS FOLLOWING NEPHRECTOMY: JPRN-JapicCTI-173481; 2016. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173481 [Last Update: 29.01.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
367	JPRN-JapicCTI-173574	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. IMbassador250: A Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor And Failure of, Ineligibility For, or Refusal of a Taxane Regimen: JPRN-JapicCTI-173574, NCT03016312; 2017. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173574 [Last Update: 11.10.2018].	A1
368	JPRN-JapicCTI-173607	WHO ICTRP, CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Phase I Study of Cobimetinib as a Single Agent or in Combination with other Anticancer Agents in Patients with Advanced Solid Tumors: JPRN-JapicCTI-173607; 2017. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173607 [Last Update: 11.10.2018].	A1
369	JPRN-JapicCTI-173764	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. PHASE I STUDY OF RO6958688 +/- OTHER ANTI-CANCER AGENTS IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS: JPRN-JapicCTI-173764; 2017. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173764 [Last Update: 11.10.2018].	A1
370	JPRN-JapicCTI-173815	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A Phase III Study of MPDL3280A (Atezolizumab) with Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (IMpassion131): JPRN-JapicCTI-173815, NCT03125902; 2017. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173815 [Last Update: 29.01.2018].	A1
371	JPRN-JapicCTI-183836	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (B-FAST): JPRN-JapicCTI-183836, NCT03178552; 2018. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183836 [Last Update: 29.01.2018].	A1
372	JPRN-JapicCTI-184038	WHO ICTRP, Takashi Seto. A Phase II Study of Atezolizumab with Bevacizumab for Patients with Non-Small Cell Non-Squamous Cell Lung Cancer (At Be Study) (Investigator-Initiated Clinical Trial): JPRN-JapicCTI-184038; 2018. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184038 [Last Update: 20.08.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
373	JPRN-JapicCTI-184133	WHO ICTRP, Takashi Seto Kaname Nosaki. Biomarker study of Atezolizumab plus Bevacizumab for PD-L1 High Non-Sq NSCLC: JPRN-JapicCTI-184133; 2018. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184133 [Last Update: 11.10.2018].	A1
374	JPRN-UMIN000031584	WHO ICTRP, West Japan Oncology Group. Phase III study of ramucirumab plus docetaxel versus atezolizumab for PD-L1-negative or weakly positive advanced non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy. (EMERALD study) (WJOG10317L): JPRN-UMIN000031584; 2018. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035952 [Last Update: 30.04.2018].	A1
375	JPRN-UMIN000031888	WHO ICTRP, Saitama medical university International medical Center. Prospective pilot study of anti-PD-L1 antibody therapy in advanced non-small cell lung cancer patients who previously responded to anti-PD-1 antibody: JPRN-UMIN000031888; 2018. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000036280 [Last Update: 30.04.2018].	A1
376	JPRN-UMIN000031978	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. TECENTRIQ Drug Use Surveillance(advanced or recurrent non-small cell lung cancer): JPRN-UMIN000031978; 2018. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000036507 [Last Update: 30.04.2018].	A1
377	JPRN-UMIN000032585	WHO ICTRP, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious disease Center Komagome Hospital. Phase II study of atezolizumab for advanced non-small-cell lung cancer patients not indicative of cytotoxic chemotherapy: JPRN-UMIN000032585; 2018. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037039 [Last Update: 23.07.2018].	A1
378	JPRN-UMIN000033133	WHO ICTRP, CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Medical Affairs. Prospective multicenter observational study of atezolizumab in patients with unresectable, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: JPRN-UMIN000033133; 2018. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037717 [Last Update: 11.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
379	JPRN-UMIN000033142	WHO ICTRP, partment of Thoracic Oncology and Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital. Accompanying research of Phase II study of atezolizumab for advanced non-small-cell lung cancer patients not indicative of cytotoxic chemotherapy: JPRN-UMIN000033142; 2018. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037040 [Last Update: 23.07.2018].	A1
380	KCT0002936	WHO ICTRP, Asan Medical Center. A phase II study investigating preoperative combination strategies for immunotherapy in patients with untreated, operable ER+, HER2-negative primary breast cancer: KCT0002936, NCT03395899; 2018. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=11687 [Last Update: 11.10.2018].	A1
381	NCT01375842	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 PDL1 Antibody) to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT01375842, 2011-001422-23;GO27831;PCD4989g; 2011. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01375842 [Last Update: 01.10.2018].	A1
382	NCT01633970	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT01633970, 2012-001422-10;GP28328; 2012. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01633970 [Last Update: 01.10.2018].	A1
383	NCT01656642	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Vemurafenib or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma: NCT01656642, 2012-002738-35;GP28384; 2012. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01656642 [Last Update: 15.10.2018].	A1
384	NCT01688206	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Vanucizumab (RO5520985) Alone or in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT01688206, 2011-005877-22;RG7221;BP28179; 2012. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01688206 [Last Update: 15.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
385	NCT01846416	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) FIR: NCT01846416, 2013-000177-69;GO28625; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01846416 [Last Update: 11.06.2018].	A1
386	NCT01898117	WHO ICTRP, The Netherlands Cancer Institute. Triple-B Study; Carboplatin-cyclophosphamide Versus Paclitaxel With or Without Atezolizumab as First-line Treatment in Advanced Triple Negative Breast Cancer: NCT01898117, 2013-001484-23;NL44403.031.13;M13TNB; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01898117 [Last Update: 09.10.2018].	A1
387	NCT01903993	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum Therapy - "POPLAR": NCT01903993, 2013-001142-34;GO28753; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01903993 [Last Update: 11.06.2018].	A1
388	NCT01984242	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 PD-L1 Antibody) as Monotherapy or in Combination With Bevacizumab (Avastin®) Compared to Sunitinib (Sutent®) in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT01984242, 2013-003167-58;WO29074; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01984242 [Last Update: 27.08.2018].	A1
389	NCT01988896	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Study of Atezolizumab in Combination With Cobimetinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT01988896, 2013-003329-27;GP28363; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01988896 [Last Update: 09.10.2018].	A1
390	NCT02008227	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum-Containing Therapy: NCT02008227, 2013-003331-30;GO28915; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02008227 [Last Update: 01.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
391	NCT02013219	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT02013219, 2013-004382-13;WP29158; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02013219 [Last Update: 17.09.2018].	A1
392	NCT02031458	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death - Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02031458, 2013-003330-32;GO28754; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02031458 [Last Update: 20.08.2018].	A1
393	NCT02091141	WHO ICTRP, Genentech, Inc. My Pathway: A Study Evaluating Herceptin/Perjeta, Tarceva, Zelboraf/Cotellic, Erivedge, Alecensa, and Tecentriq Treatment Targeted Against Certain Molecular Alterations in Participants With Advanced Solid Tumors: NCT02091141, PRO 02;ML28897; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02091141 [Last Update: 09.10.2018].	A1
394	NCT02108652	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 2): NCT02108652, IMvigor 210;2013-005486-39;GO29293 (Cohort 2); 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02108652 [Last Update: 24.09.2018].	A1
395	NCT02174172	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study to Assess the Safety and Tolerability of Atezolizumab in Combination With Other Immune-Modulating Therapies in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT02174172, 2014-000812-33;GO29322; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02174172 [Last Update: 27.08.2018].	A1
396	NCT02220842	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Obinutuzumab or Tazemetostat in Participants With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma: NCT02220842, 2014-001812-21;GO29383; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02220842 [Last Update: 20.08.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
397	NCT02298153	WHO ICTRP, Incyte Corporation. A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Epacadostat (INCB024360) in Subjects With Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Previously Treated Stage IV Urothelial Carcinoma (ECHO-110): NCT02298153, INCB 24360-110 / ECHO-110; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02298153 [Last Update: 16.12.2017].	A1
398	NCT02302807	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer IMvigor211: NCT02302807, 2014-003231-19;GO29294; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02302807 [Last Update: 24.09.2018].	A1
399	NCT02304393	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Selicrelumab (RO7009789) in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors: NCT02304393, 2014-002835-32;BP29392; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02304393 [Last Update: 20.08.2018].	A1
400	NCT02314481	WHO ICTRP, University College L. Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratumour Heterogeneity: NCT02314481, 14/0274; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02314481 [Last Update: 16.12.2017].	A1
401	NCT02322814	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. 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: NCT02322814, 2014-002230-32;WO29479; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02322814 [Last Update: 20.08.2018].	A1
402	NCT02323191	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Emactuzumab and Atezolizumab Administered in Combination in Participants With Advanced Solid Tumors: NCT02323191, 2014-002428-29;RG7155;BP29428; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02323191 [Last Update: 01.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
403	NCT02350673	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Intravenous (IV) Cergutuzumab Amunaleukin and Atezolizumab in Combination in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors: NCT02350673, 2014-000948-14;BP29435; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02350673 [Last Update: 01.10.2018].	A1
404	NCT02366143	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus (+) Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT02366143, 2014-003207-30;GO29436; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02366143 [Last Update: 01.10.2018].	A1
405	NCT02367781	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus (+) Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin+Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT02367781, 2014-003206-32;GO29537; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02367781 [Last Update: 17.09.2018].	A1
406	NCT02367794	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin + Paclitaxel or Carboplatin + Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) IMpower131: NCT02367794, 2014-003208-59;GO29437; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02367794 [Last Update: 01.10.2018].	A1
407	NCT02400814	WHO ICTRP, University of California D. MPDL3280A and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Non-small Cell Lung Cancer: NCT02400814, UCDC#251;ML29551;UCDC#251;P30CA093373;NCI-2014-02629;685389; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02400814 [Last Update: 11.06.2018].	A1
408	NCT02409355	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With Gemcitabine Plus (+) Cisplatin or Carboplatin for PD-L1-Selected Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower111): NCT02409355, 2014-003106-33;GO29432; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02409355 [Last Update: 09.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
409	NCT02410512	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of MOXR0916 and Atezolizumab (Also Known as MPDL3280A or Anti-PD-L1) in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT02410512, 2015-000516-18;GO29674; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02410512 [Last Update: 27.08.2018].	A1
410	NCT02425891	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel for Participants With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion130): NCT02425891, 2014-005490-37;WO29522; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02425891 [Last Update: 01.10.2018].	A1
411	NCT02431208	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 PD-L1 Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Participants With Multiple Myeloma (MM): NCT02431208, GO29695; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02431208 [Last Update: 15.10.2018].	A1
412	NCT02450331	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Versus Observation as Adjuvant Therapy in Participants With High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma (UC) After Surgical Resection: NCT02450331, 2014-005603-25;WO29636; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02450331 [Last Update: 09.10.2018].	A1
413	NCT02451423	WHO ICTRP, University of California SF. Neoadjuvant Atezolizumab in Localized Bladder Cancer: NCT02451423, 14524; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02451423 [Last Update: 02.07.2018].	A1
414	NCT02453984	WHO ICTRP, University Medical Center Groningen. MPDL3280A-imaging-IST-UMCG: NCT02453984, MPDL3280A-img-042015; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02453984 [Last Update: 15.10.2018].	A1
415	NCT02463994	WHO ICTRP, University of Michigan Cancer Center. A Pilot Study of MPDL3280A and HIGRT in Metastatic NSCLC: NCT02463994, HUM00100387;UMCC 2015.005; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02463994 [Last Update: 11.06.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
416	NCT02471846	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of GDC-0919 and Atezolizumab Combination Treatment in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT02471846, 2015-001741-88;GO29779; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02471846 [Last Update: 20.08.2018].	A1
417	NCT02478099	WHO ICTRP, University Medical Center Groningen. MPDL3280A-treatment-IST-UMCG: NCT02478099, ML29755; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02478099 [Last Update: 15.10.2018].	A1
418	NCT02486718	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer IMpower010: NCT02486718, 2014-003205-15;GO29527; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02486718 [Last Update: 15.10.2018].	A1
419	NCT02495636	WHO ICTRP, Yale University. Phase 2 Study of MPDL3280A Combined With CDX-1401 in NY-ESO 1 (+) IIIB, IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02495636, 1501015233; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02495636 [Last Update: 16.12.2017].	A1
420	NCT02500407	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Safety and Pharmacokinetic Study of BTCT4465A (Mosunetuzumab) as a Single Agent and Combined With Atezolizumab in Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02500407, GO29781; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500407 [Last Update: 15.10.2018].	A1
421	NCT02508870	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Administered Alone or in Combination With Azacitidine in Participants With Myelodysplastic Syndromes: NCT02508870, GO29754; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02508870 [Last Update: 01.10.2018].	A1
422	NCT02525757	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. MPDL3280A With Chemoradiation for Lung Cancer: NCT02525757, NCI-2015-01543;2014-0722; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02525757 [Last Update: 11.06.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
423	NCT02530489	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Triple-Negative First-Line Study: Neoadjuvant Trial of Nab-Paclitaxel and MPDL3280A, a Pdl-1 Inhibitor in Patients With Triple Negative Breast Cancer: NCT02530489, NCI-2015-01537;2014-1043; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02530489 [Last Update: 24.09.2018].	A1
424	NCT02543645	WHO ICTRP, Celldex Therapeutics. A Study of Varlilumab and Atezolizumab in Patients With Advanced Cancer: NCT02543645, CDX1127-06; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02543645 [Last Update: 11.06.2018].	A2
425	NCT02589717	WHO ICTRP, Genentech, Inc. An Expanded Access Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy: NCT02589717, ML29725; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02589717 [Last Update: 14.11.2016].	A1
426	NCT02594384	WHO ICTRP, Lam Therapeutics Inc. A Phase I Dose Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of LAM-002A In Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma (LAM-002A/NHL): NCT02594384, LAM-002A-NHL-CLN01; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02594384 [Last Update: 18.06.2018].	A1
427	NCT02596971	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Either Obinutuzumab Plus Bendamustine or Obinutuzumab Plus (+) Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) in Participants With Follicular Lymphoma (FL) or Rituximab + CHOP in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02596971, 2015-001364-19;BO29563; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02596971 [Last Update: 20.08.2018].	A1
428	NCT02599454	WHO ICTRP, University of California D. Atezolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer: NCT02599454, UCDC#258;ML29955;UCDC#258;NCI-2015-01796;774542; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02599454 [Last Update: 11.06.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
429	NCT02605915	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab Combination Treatments in Participants With HER2-Positive and HER2-Negative Breast Cancer: NCT02605915, 2015-002113-29;GO29831; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02605915 [Last Update: 20.08.2018].	A1
430	NCT02609984	WHO ICTRP, Immune Design. Trial of CMB305 and Atezolizumab in Patients With Sarcoma: NCT02609984, IMDZ-C232; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02609984 [Last Update: 09.07.2018].	A1
431	NCT02620280	WHO ICTRP, Fondazione Michelangelo. Neoadjuvant Therapy in TRIPLe Negative Breast Cancer With antiPDL1: NCT02620280, 2014-005017-23;FM-14-B02; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02620280 [Last Update: 02.07.2018].	A1
432	NCT02630186	WHO ICTRP, Clovis Oncology, Inc. A Phase 1b/2 Study of Safety and Efficacy of Rociletinib in Combination With MPDL3280A in Patients With Advanced or Metastatic EGFR-mutant NSCLC: NCT02630186, CO-1686-032; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02630186 [Last Update: 24.09.2018].	A1
433	NCT02631577	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Obinutuzumab Plus Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: NCT02631577, 2015-002467-42;BO29562; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02631577 [Last Update: 01.10.2018].	A1
434	NCT02650713	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of RO6958688 in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Carcinoembryonic Antigen (CEA)-Positive Solid Tumors: NCT02650713, RG7802;2015-003771-30;WP29945; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02650713 [Last Update: 01.10.2018].	A1
435	NCT02655822	WHO ICTRP, Corvus Pharmaceuticals, Inc. Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CPI-444 Alone and in Combination With Atezolizumab in Advanced Cancers: NCT02655822, CPI-444-001; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02655822 [Last Update: 24.09.2018].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
436	NCT02657434	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Participants Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower 132): NCT02657434, 2015-003605-42;GO29438; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02657434 [Last Update: 15.10.2018].	A1
437	NCT02659384	WHO ICTRP, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. Anti-programmed Cell Death-1 Ligand 1 (aPDL-1) Antibody Atezolizumab, Bevacizumab and Acetylsalicylic Acid in Recurrent Platinum Resistant Ovarian Cancer: NCT02659384, 2015-004601-17;EORTC-1508; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659384 [Last Update: 09.01.2017].	A1
438	NCT02662309	WHO ICTRP, Queen Mary University of London. Preoperative MPDL3280A in Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: NCT02662309, 2015-001112-35;010463QM; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02662309 [Last Update: 27.08.2018].	A1
439	NCT02708680	WHO ICTRP, Syndax Pharmaceuticals. Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab and Entinostat in Patients With aTN Breast Cancer With Phase 1b Lead In: NCT02708680, SNDX-275-0602; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02708680 [Last Update: 20.08.2018].	A1
440	NCT02715531	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of the Safety and Efficacy of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or Other Treatments in Participants With Solid Tumors: NCT02715531, GO30140; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02715531 [Last Update: 15.10.2018].	A1
441	NCT02716038	WHO ICTRP, Columbia University. Neoadjuvant MPDL3280A, Nab-paclitaxel and Carboplatin (MAC) in NSCLC: NCT02716038, AAAQ3153; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02716038 [Last Update: 18.06.2018].	A1
442	NCT02724878	WHO ICTRP, Dana-Farber Cancer Institute. Study of Atezolizumab + Bevacizumab in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02724878, 15-592; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02724878 [Last Update: 11.06.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
443	NCT02729896	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02729896, 2015-004845-25;BO29561; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02729896 [Last Update: 01.10.2018].	A1
444	NCT02748889	WHO ICTRP, Giuseppe Giaccone. Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer: NCT02748889, 2015-1380; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02748889 [Last Update: 16.07.2018].	A1
445	NCT02763579	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC): NCT02763579, 2015-004861-97;GO30081; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02763579 [Last Update: 15.10.2018].	A1
446	NCT02784483	WHO ICTRP, Yale University. Pilot Study Of Anti-Programmed Death Ligand-1 (Anti-PD-L1, Atezolizumab) In Asymptomatic Myeloma: NCT02784483, 1511016813; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02784483 [Last Update: 18.01.2018].	A1
447	NCT02788279	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab and Atezolizumab Monotherapy Versus Regorafenib in Participants With Metastatic Colorectal Adenocarcinoma (COTEZO IMblaze370): NCT02788279, 2016-000202-11;GO30182; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02788279 [Last Update: 18.06.2018].	A1
448	NCT02792192	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab Alone and in Combination With Bacille Calmette-Guérin (BCG) in High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Participants: NCT02792192, WO29635; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02792192 [Last Update: 09.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
449	NCT02794571	WHO ICTRP, Genentech, Inc. Safety and Pharmacokinetics (PK) of Escalating Doses of MTIG7192A as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Tumors: NCT02794571, 2016-000944-33;GO30103; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02794571 [Last Update: 24.09.2018].	A1
450	NCT02807636	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT02807636, 2016-000250-35;WO30070; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02807636 [Last Update: 10.09.2018].	A5
451	NCT02813785	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy: NCT02813785, YO29232; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02813785 [Last Update: 20.08.2018].	A1
452	NCT02814669	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Safety and Tolerability of Atezolizumab (ATZ) in Combination With Radium-223 Dichloride (R-223-D) in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Progressed Following Treatment With an Androgen Pathway Inhibitor: NCT02814669, 2015-003606-17;BO30013; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02814669 [Last Update: 01.10.2018].	A1
453	NCT02825940	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study to Assess the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Atezolizumab Administered Intravenously (IV) as a Single Agent or in Combination With Chemotherapy in Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT02825940, YO29233; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02825940 [Last Update: 09.10.2018].	A1
454	NCT02839707	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride With Atezolizumab and/or Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer: NCT02839707, NCI-2016-01081;NRG-GY009;NRG-GY009;NRG-GY009;U10CA180868;UG1CA189867;NCI-2016-01081; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02839707 [Last Update: 09.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
455	NCT02844816	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab in Treating Patients With Recurrent BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer: NCT02844816, NCI-2016-01104;S1605;S1605;U10CA180888;NCI-2016-01104; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02844816 [Last Update: 15.10.2018].	A1
456	NCT02846623	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Atezolizumab (PD-L1 mAb) in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Patients With Relapsed Refractory or High-Risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02846623, NCI-2017-00183;2015-1097; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02846623 [Last Update: 15.10.2018].	A1
457	NCT02848651	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab as First-line Monotherapy for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02848651, ML39237; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02848651 [Last Update: 17.09.2018].	A1
458	NCT02849496	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Olaparib and Atezolizumab Either Alone or in Combination in Treating Patients With Stage III-IV Triple Negative Breast Cancer: NCT02849496, NCI-2016-01130;1608018258;10020;10020;UM1CA186644;UM1CA186686;UM1CA186688;UM1CA186689;UM1CA186691;UM1CA186709;NCI-2016-01130; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02849496 [Last Update: 01.10.2018].	A1
459	NCT02862275	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab in Treating Patients With Cancer Following Adoptive Cell Transfer: NCT02862275, NCI-2016-01232;PJC-023;10014;10014;UM1CA186644;NCI-2016-01232; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02862275 [Last Update: 17.09.2018].	A1
460	NCT02873195	WHO ICTRP, Academic and Community Cancer Research United. Capecitabine and Bevacizumab With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer: NCT02873195, NCI-2016-01263;RU021416I;P30CA015083;RU021416I; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02873195 [Last Update: 20.08.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
461	NCT02876224	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Study of Cobimetinib in Combination With Atezolizumab and Bevacizumab in Participants With Gastrointestinal and Other Tumors: NCT02876224, 2016-000584-16;CO39083; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02876224 [Last Update: 20.08.2018].	A1
462	NCT02883062	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Carboplatin and Paclitaxel With or Without Atezolizumab Before Surgery in Treating Patients With Newly Diagnosed, Stage II-III Triple-Negative Breast Cancer: NCT02883062, NCI-2016-01301;201706104;10013;10013;UM1CA186704;NCI-2016-01301; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02883062 [Last Update: 20.08.2018].	A1
463	NCT02891824	WHO ICTRP, ARCAGY/ GINECO GROUP. ATALANTE: Atezolizumab vs Placebo Phase III Study in Late Relapse Ovarian Cancer Treated With Chemotherapy+Bevacizumab: NCT02891824, GINECO-OV236b; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02891824 [Last Update: 16.12.2017].	A1
464	NCT02892318	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered in Combination With Immunomodulatory Agents in Participants With Acute Myeloid Leukemia (AML): NCT02892318, GO30139; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02892318 [Last Update: 15.10.2018].	A1
465	NCT02902029	WHO ICTRP, University Hospital E. Evaluating the Efficacy and Safety of a Sequencing Schedule of Cobimetinib Plus Vemurafenib Followed by Immunotherapy With an Anti- PD-L1 Antibody in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma: NCT02902029, ImmunoCobiVem_2015; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02902029 [Last Update: 11.06.2018].	A1
466	NCT02908672	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated BRAFv600 Mutation-Positive Patients With Metastatic or Unresectable Locally Advanced Melanoma: NCT02908672, 2016-002482-54;CO39262; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02908672 [Last Update: 01.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
467	NCT02912559	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Combination Chemotherapy With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage III Colon Cancer and Deficient DNA Mismatch Repair: NCT02912559, NCI-2016-01417;A021502;A021502;A021502;U10CA180821; NCI-2016-01417; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02912559 [Last Update: 15.10.2018].	A1
468	NCT02914470	WHO ICTRP, The Netherlands Cancer Institute. Carboplatin-cyclophosphamide Combined With Atezolizumab: NCT02914470, N16LOG; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02914470 [Last Update: 11.06.2018].	A1
469	NCT02919449	WHO ICTRP, Vyriad, Inc. Trial of Measles Virotherapy in Combination With Atezolizumab in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02919449, VYR-MV1-101; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02919449 [Last Update: 18.06.2018].	A1
470	NCT02921269	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab and Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer: NCT02921269, NCI-2016-01430;17-183;10010;10010;UM1CA186691;NCI-2016-01430; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02921269 [Last Update: 24.09.2018].	A1
471	NCT02926833	WHO ICTRP, Kite, A Gilead Company. A Study Evaluating KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT02926833, KTE-C19-106; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02926833 [Last Update: 11.06.2018].	A1
472	NCT02927301	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC3): NCT02927301, ML39236; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02927301 [Last Update: 09.10.2018].	A1
473	NCT02928406	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract: NCT02928406, 2016-002625-11;MO29983; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02928406 [Last Update: 15.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
474	NCT02935361	WHO ICTRP, University of Southern California. Guadecitabine and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic Leukemia That Is Refractory or Relapsed: NCT02935361, NCI-2016-01233;9L-16-3;P30CA014089;9L-16-3; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935361 [Last Update: 16.07.2018].	A1
475	NCT02982694	WHO ICTRP, Vall d'Hebron Institute of Oncology. Study With Atezolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Chemotherapy Resistant, MSI-like, Colorectal Cancer: NCT02982694, 2016-002001-19;VHIO16001 - EORTC 1604; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02982694 [Last Update: 12.02.2018].	A1
476	NCT02989584	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Phase II Study of Atezolizumab in Combination With Cisplatin + Gemcitabine Before Surgery to Remove the Bladder Cancer: NCT02989584, 16-1428; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02989584 [Last Update: 01.10.2018].	A1
477	NCT02992912	WHO ICTRP, Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. Atezolizumab With Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Metastatic Tumours: NCT02992912, 2335/2015;2015-005464-42; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02992912 [Last Update: 16.12.2017].	A1
478	NCT02994576	WHO ICTRP, Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. Atezolizumab as Induction Therapy in Non-small Cell Lung Cancer: NCT02994576, 2016/2362;2016-000270-38; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02994576 [Last Update: 10.09.2018].	A1
479	NCT02997228	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Combination Chemotherapy, Bevacizumab, and/or Atezolizumab in Treating Patients With Deficient DNA Mismatch Repair Metastatic Colorectal Cancer: NCT02997228, NCI-2016-01961;NRG-GI004/S1610;NRG-GI004;NRG-GI004;U10CA180868;NCI-2016-01961; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02997228 [Last Update: 15.10.2018].	A1
480	NCT03014648	WHO ICTRP, Liza Villaruz, MD. Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03014648, 16-153; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03014648 [Last Update: 15.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
481	NCT03016312	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor And Failure of, Ineligibility For, or Refusal of a Taxane Regimen: NCT03016312, 2016-003092-22;CO39385; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03016312 [Last Update: 15.10.2018].	A1
482	NCT03023423	WHO ICTRP, Janssen Research & Development, LLC. A Study of Daratumumab in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03023423, 2016-002579-83;54767414LUC2001;CR108256; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03023423 [Last Update: 27.08.2018].	A1
483	NCT03024216	WHO ICTRP, University of Hawaii. Clinical Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1) and Sipuleucel-T in Patients Who Have Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer: NCT03024216, Rosser-2015-4; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03024216 [Last Update: 23.07.2018].	A1
484	NCT03024437	WHO ICTRP, Roberto Pili. Atezolizumab in Combination With Entinostat and Bevacizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT03024437, IUSCC-0574; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03024437 [Last Update: 18.01.2018].	A1
485	NCT03029832	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of MOXR0916 in Combination With Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Are Ineligible for Cisplatin-Based Therapy: NCT03029832, 2016-004165-58;GO39590; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03029832 [Last Update: 02.07.2018].	A5
486	NCT03038100	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Versus Placebo in Combination With Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab in Participants With Newly-Diagnosed Stage III or Stage IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer: NCT03038100, 2016-003472-52;YO39523; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03038100 [Last Update: 15.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
487	NCT03050060	WHO ICTRP, University of Washington. Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer: NCT03050060, NCI-2016-01816;9712;P30CA015704;9712; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03050060 [Last Update: 26.02.2018].	A1
488	NCT03059667	WHO ICTRP, Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. Immunotherapy as Second-line in Patient With Small Cell Lung Cancer: NCT03059667, IFCT-1603; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03059667 [Last Update: 11.06.2018].	A1
489	NCT03063762	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Therapeutic Activity of RO6874281 as a Combination Therapy in Participants With Unresectable Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT03063762, 2016-003528-22;BP39365; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03063762 [Last Update: 01.10.2018].	A1
490	NCT03073525	WHO ICTRP, Gradalis, Inc. Trial of Atezolizumab and Vigil for Advanced Gynecological Cancers (A Companion Study to CL-PTL-119): NCT03073525, CL-PTL-126; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03073525 [Last Update: 11.06.2018].	A1
491	NCT03074513	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Atezolizumab and Bevacizumab in Rare Solid Tumors: NCT03074513, NCI-2017-00501;2016-0861; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03074513 [Last Update: 24.09.2018].	A1
492	NCT03087864	WHO ICTRP, Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam. PDL-1 Targeting in Resectable Oesophageal Cancer: NCT03087864, 2016_325; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03087864 [Last Update: 16.07.2018].	A1
493	NCT03093922	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Study of Two Dosing Schedules of Atezolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment for Metastatic Bladder Cancer: NCT03093922, 16-1621; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03093922 [Last Update: 09.07.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
494	NCT03101280	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Combination Study of Rucaparib and Atezolizumab in Participants With Advanced Gynecologic Cancers and Triple-Negative Breast Cancer: NCT03101280, 2016-002610-47;WO39409; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03101280 [Last Update: 09.10.2018].	A1
495	NCT03102242	WHO ICTRP, Alliance Foundation Trials, LLC. Atezolizumab Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC: NCT03102242, AFT-16; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03102242 [Last Update: 22.01.2018].	A1
496	NCT03108131	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Cobimetinib and Atezolizumab in Advanced Rare Tumors: NCT03108131, 2016-0869; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03108131 [Last Update: 02.07.2018].	A1
497	NCT03115801	WHO ICTRP, Weill Medical College of Cornell University. A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers: NCT03115801, 1606017369; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03115801 [Last Update: 20.08.2018].	A2
498	NCT03120676	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Study of Atezolizumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: NCT03120676, 17-191; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03120676 [Last Update: 29.01.2018].	A1
499	NCT03125902	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab and Paclitaxel Versus Placebo and Paclitaxel in Participants With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC): NCT03125902, 2016-004024-29;MO39196; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03125902 [Last Update: 15.10.2018].	A1
500	NCT03125928	WHO ICTRP, Fox Chase Cancer Center. Clinical Trial of Atezolizumab With Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer: NCT03125928, 17-1010;BR-093; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03125928 [Last Update: 20.08.2018].	A1
501	NCT03127007	WHO ICTRP, Grand hôpital de Charleroi. Safety and Efficacy of Atezolizumab Combined to Preoperative Radio-chemotherapy in Localized Rectal Cancer: NCT03127007, ONCOGHdC2015_02; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03127007 [Last Update: 16.12.2017].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
502	NCT03133390	WHO ICTRP, New York University School of Medicine. Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Cisplatin-ineligible Patients: NCT03133390, 16-01918; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03133390 [Last Update: 18.06.2018].	A5
503	NCT03138889	WHO ICTRP, Nektar Therapeutics. A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) and of NKTR-214 in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03138889, 16-214-05; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03138889 [Last Update: 01.10.2018].	A2
504	NCT03141684	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab in Treating Patients With Newly Diagnosed and Metastatic Alveolar Soft Part Sarcoma That Cannot Be Removed by Surgery: NCT03141684, NCI-2016-01040;17-C-007;CC 17-C-0074;10005;10005;ZIABC011078;NCI-2016-01040; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03141684 [Last Update: 24.09.2018].	A1
505	NCT03147040	WHO ICTRP, The Netherlands Cancer Institute. AssessinG Efficacy of Carboplatin and ATezOlizumab in Metastatic Lobular Breast Cancer: NCT03147040, M17GEL; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03147040 [Last Update: 16.12.2017].	A1
506	NCT03148418	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study in Participants Previously Enrolled in a Genentech-and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd-Sponsored Atezolizumab Study (IMbrella A): NCT03148418, 2016-005189-75;BO39633; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03148418 [Last Update: 15.10.2018].	A5
507	NCT03154827	WHO ICTRP, BioLineRx, Ltd. A Phase Ib/II, Multicenter, Single Arm, Open-Label Study, To Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of the BL-8040 and Atezolizumab Combination for Maintenance Treatment in Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are 60 Years or Older - The BATTLE Study: NCT03154827, BL-8040.AML.202; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03154827 [Last Update: 23.07.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
508	NCT03158389	WHO ICTRP, University Hospital Heidelberg. NCT Neuro Master Match - N ² M ² (NOA-20): NCT03158389, 2015-002752-27;NCT-2014-0235/N2M2; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03158389 [Last Update: 11.06.2018].	A1
509	NCT03164993	WHO ICTRP, Oslo University Hospital. Atezolizumab Combined With Immunogenic Chemotherapy in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer: NCT03164993, ML39079_ALICE; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03164993 [Last Update: 03.09.2018].	A1
510	NCT03170960	WHO ICTRP, Exelixis. Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03170960, XL184-021; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03170960 [Last Update: 09.10.2018].	A2
511	NCT03174197	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Atezolizumab (aPDL1) + Temozolomide and Radiation for Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM): NCT03174197, NCI-2017-01619;2016-0867; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03174197 [Last Update: 16.07.2018].	A1
512	NCT03175432	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Study of BEvacizumab in Combination With ATezolizumab in Patients With Untreated Melanoma Brain Metastases: NCT03175432, 2016-0866; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03175432 [Last Update: 11.06.2018].	A1
513	NCT03178851	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Cobimetinib (Targeted Therapy) Plus Atezolizumab (Immunotherapy) in Participants With Advanced Melanoma Whose Cancer Has Worsened During or After Treatment With Previous Immunotherapy and Atezolizumab Monotherapy in Participants With Previously Untreated Advanced Melanoma: NCT03178851, 2016-004402-34;CO39721; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03178851 [Last Update: 20.08.2018].	A1
514	NCT03179943	WHO ICTRP, Fox Chase Cancer Center. Atezolizumab + Guadecitabine in Patients With Checkpoint Inhibitor Refractory or Resistant Urothelial Carcinoma: NCT03179943, SU2C-AACR-CT08-17;GU-114; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03179943 [Last Update: 02.07.2018].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
515	NCT03181100	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Atezolizumab Combinations With Chemotherapy for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinomas: NCT03181100, NCI-2017-01519;2016-0916; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03181100 [Last Update: 20.08.2018].	A1
516	NCT03193190	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Participants With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (Morpheus-Pancreatic Cancer): NCT03193190, 2016-004126-42;WO39608; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03193190 [Last Update: 10.09.2018].	A1
517	NCT03199885	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer: NCT03199885, NCI-2017-01119;NRG-BR004;NRG-BR004;U10CA180868;NCI-2017-01119; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03199885 [Last Update: 24.09.2018].	A1
518	NCT03201458	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab With or Without Cobimetinib in Treating Patients With Metastatic Bile Duct Cancer That Cannot Be Removed by Surgery or Gallbladder Cancer: NCT03201458, NCI-2017-01127;ETCTN10139;10139;10139;UM1CA186691; NCI-2017-01127; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03201458 [Last Update: 01.10.2018].	A1
519	NCT03202316	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Study of Triple Combination of Atezolizumab + Cobimetinib + Eribulin (ACE) in Patients With Recurrent/Metastatic Inflammatory Breast Cancer: NCT03202316, NCI-2017-01601;2016-0890; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03202316 [Last Update: 16.07.2018].	A1
520	NCT03206047	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab, Guadecitabine, and CDX-1401 Vaccine in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer: NCT03206047, NCI-2017-01030;I285416;10017;10017;P30CA016056;NCI-2017-01030; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03206047 [Last Update: 09.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
521	NCT03206203	WHO ICTRP, Vanderbilt-Ingram Cancer Center. Carboplatin With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage IV Triple Negative Breast Cancer: NCT03206203, NCI-2017-01150;VICC BRE 15136; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03206203 [Last Update: 15.10.2018].	A1
522	NCT03208712	WHO ICTRP, University of Michigan Cancer Center. Radium-223 and Atezolizumab in Patients With Urothelial Carcinoma With Bone Metastases Who Have Had Disease Progression After Platinum-Based Chemotherapy: NCT03208712, HUM00126822;UMCC 2017.023; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03208712 [Last Update: 20.08.2018].	A1
523	NCT03228368	WHO ICTRP, First Affiliated Hospital of Zhejiang University. The Predicted Potential of Quantitative T Cell Repertoire(TCR) in Anti-PD-L1 Treatment in NSCLC Patients: NCT03228368, TCR-1; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03228368 [Last Update: 16.12.2017].	A1
524	NCT03228537	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab, Pemetrexed Disodium, Cisplatin, and Surgery With or Without Radiation Therapy in Treating Patients With Stage I-III Pleural Malignant Mesothelioma: NCT03228537, NCI-2017-01230;S1619;S1619;U10CA180888;NCI-2017-01230; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03228537 [Last Update: 01.10.2018].	A1
525	NCT03232593	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab (Tecentriq®) in Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)-Approved Indication(s): NCT03232593, ML39313; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03232593 [Last Update: 09.10.2018].	A5
526	NCT03237780	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab With or Without Eribulin Mesylate in Treating Patients With Recurrent Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer: NCT03237780, NCI-2017-01388;PHII-150;10100;10100;UM1CA186717;NCI-2017-01388; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03237780 [Last Update: 24.09.2018].	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
527	NCT03256344	WHO ICTRP, Amgen. A Safety Study of Talimogene Laherparepvec Combined With Atezolizumab for Triple Negative Breast Cancer and Colorectal Cancer With Liver Metastases: NCT03256344, 20140299; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03256344 [Last Update: 16.07.2018].	A1
528	NCT03262454	WHO ICTRP, National Cancer Center K. Sequential Hypofractionated Radiotherapy Followed by Anti-PD-L1 Atezolizumab for SCLC: NCT03262454, ML39728;NCC2017-0229; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03262454 [Last Update: 25.06.2018].	A1
529	NCT03267940	WHO ICTRP, Halozyme Therapeutics. Study of PEGPH20 With CIS and GEM; PEGPH20 With Atezolizumab, CIS, and GEM; and CIS and GEM Alone in Subjects With Previously Untreated, Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Adenocarcinoma: NCT03267940, Halo-110-101; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03267940 [Last Update: 24.09.2018].	A1
530	NCT03272217	WHO ICTRP, Arjun Balar, MD. Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Previously Untreated Metastatic/Unresectable Urothelial Cancer: NCT03272217, HCRN GU15-215; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03272217 [Last Update: 23.07.2018].	A5
531	NCT03273153	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Cobimetinib Plus Atezolizumab Versus Pembrolizumab in Participants With Previously Untreated Advanced BRAFv600 Wild-Type Melanoma: NCT03273153, 2016-004387-18;CO39722; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03273153 [Last Update: 20.08.2018].	A1
532	NCT03276468	WHO ICTRP, The Lymphoma Academic Research Organisation. Evaluation of Atezolizumab-Venetoclax-Obinutuzumab Combination in Relapse/Refractory Lymphomas: NCT03276468, GATA; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03276468 [Last Update: 15.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
533	NCT03280563	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Hormone Receptor (HR)-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Breast Cancer: NCT03280563, 2017-000335-14;CO39611; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03280563 [Last Update: 03.09.2018].	A1
534	NCT03281369	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer (G/GEJ) (Morpheus-Gastric Cancer): NCT03281369, 2016-004529-17;YO39609; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03281369 [Last Update: 20.08.2018].	A1
535	NCT03281954	WHO ICTRP, NSABP Foundation Inc. Clinical Trial of Neoadjuvant Chemotherapy With Atezolizumab or Placebo in Patients With Triple-Negative Breast Cancer Followed After Surgery by Atezolizumab or Placebo: NCT03281954, 2017-002771-25;MO39875;NSABP B-59/GBG 96-GeparDouze; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03281954 [Last Update: 01.10.2018].	A1
536	NCT03288545	WHO ICTRP, Astellas Pharma Global Development, Inc. A Safety Study of Enfortumab Vedotin Plus Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Patients With Urothelial Bladder Cancer (EV-103): NCT03288545, SGN22E-002; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03288545 [Last Update: 10.09.2018].	A2
537	NCT03289962	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of RO7198457 (Personalized Cancer Vaccine PCV) as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Tumors: NCT03289962, 2017-001475-23;GO39733; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03289962 [Last Update: 20.08.2018].	A1
538	NCT03292172	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. 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: NCT03292172, 2017-001147-13;NP39487; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03292172 [Last Update: 09.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
539	NCT03311334	WHO ICTRP, Boston Biomedical I. A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors: NCT03311334, BBI-DSP7888-102CI; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03311334 [Last Update: 24.09.2018].	A2
540	NCT03312530	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination With Venetoclax, With or Without Atezolizumab, in Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: NCT03312530, 2017-000830-68;BO39813; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03312530 [Last Update: 20.08.2018].	A1
541	NCT03316417	WHO ICTRP, Hospices Civils de Lyon. Study of Adverse Renal Effects of Immune Checkpoints Inhibitors: NCT03316417, 69HCL17_0475; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03316417 [Last Update: 16.12.2017].	A1
542	NCT03321643	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab, Gemcitabine, Oxaliplatin, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: NCT03321643, NCI-2017-01957;PHI-96;10126;10126;UM1CA186717;NCI-2017-01957; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03321643 [Last Update: 20.08.2018].	A1
543	NCT03321695	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of the Safety of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer in Argentina: NCT03321695, ML39852; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03321695 [Last Update: 08.01.2018].	A1
544	NCT03330886	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of the Safety of Atezolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma in Argentina: NCT03330886, ML39853; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03330886 [Last Update: 19.02.2018].	A1
545	NCT03337698	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus- Non-Small Cell Lung Cancer): NCT03337698, 2017-001267-21;BO39610; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03337698 [Last Update: 20.08.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
546	NCT03340376	WHO ICTRP, Universitaire Ziekenhuizen Leuven. Doxorubicin Alone Versus Atezolizumab Alone Versus Doxorubicin and Atezolizumab in Recurrent Cervical Cancer: NCT03340376, BGOG-cx3; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03340376 [Last Update: 11.06.2018].	A1
547	NCT03340558	WHO ICTRP, Niharika Mettu. Atezolizumab Monotherapy vs Atezolizumab Plus Cobimetinib in Liver Metastases From Colorectal Cancer: NCT03340558, Pro00085578; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03340558 [Last Update: 15.10.2018].	A1
548	NCT03353831	WHO ICTRP, AGO Research GmbH. Atezolizumab With Bevacizumab and Chemotherapy vs Bevacizumab and Chemotherapy in Early Relapse Ovarian Cancer: NCT03353831, AGO-OVAR 2.29; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03353831 [Last Update: 24.09.2018].	A1
549	NCT03357224	WHO ICTRP, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. PARCT: Trial of Atezolizumab in Relapsed/Refractory Cutaneous T Cell Lymphoma (CTCL): NCT03357224, EORTC 1652-CLTF; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03357224 [Last Update: 20.08.2018].	A1
550	NCT03359239	WHO ICTRP, Matthew Galsky. Atezolizumab Given in Combination With a Personalized Vaccine in Patients With Urothelial Cancer: NCT03359239, GCO 16-1387; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03359239 [Last Update: 20.08.2018].	A1
551	NCT03363867	WHO ICTRP, Peter MacCallum Cancer Centre A. BEACON - Targeting the C1 Subtype of High Grade Serous Ovarian Cancer: NCT03363867, BEACON; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03363867 [Last Update: 01.10.2018].	A1
552	NCT03369964	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With an Immunotherapy Agent Investigated With or Without Anti-Cd20 Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: NCT03369964, 2017-002587-41;GO40150; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03369964 [Last Update: 11.06.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
553	NCT03371017	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of the Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Chemotherapy for Patients With Early Relapsing Recurrent Triple-Negative Breast Cancer: NCT03371017, 2016-005119-42;MO39193; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03371017 [Last Update: 15.10.2018].	A1
554	NCT03371992	WHO ICTRP, Nilogen Oncosystems. Pilot Study of Nilogen 3D-EX and Its Ability to Predict Therapeutic Response to Anti-PD1 or Anti-PDL1 in NSCLC: NCT03371992, NO88352235; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03371992 [Last Update: 11.06.2018].	A1
555	NCT03386721	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Study to Evaluate the Therapeutic Activity of RO6874281 as a Combination Therapy in Participants With Advanced and/or Metastatic Solid Tumors: NCT03386721, 2017-003182-94;BP40234; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03386721 [Last Update: 24.09.2018].	A1
556	NCT03394885	WHO ICTRP, Duke University. Atezolizumab With Neoadjuvant Chemotherapy for Patients With Newly-Diagnosed Advanced-Stage Ovarian Cancer: NCT03394885, Pro00079313; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03394885 [Last Update: 20.08.2018].	A1
557	NCT03395899	WHO ICTRP, Queen Mary University of London. Pre-operative Immunotherapy Combination Strategies in Breast Cancer: NCT03395899, 2016-004424-38;011604QM; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03395899 [Last Update: 18.01.2018].	A1
558	NCT03399643	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate The Effectiveness Of Atezolizumab In Patients With Inoperable Locally-Advanced Or Metastatic Urothelial Carcinoma Of The Urinary Tract (Announce): NCT03399643, ML39704; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03399643 [Last Update: 09.10.2018].	A5
559	NCT03417544	WHO ICTRP, Nancy Lin, MD. Atezolizumab + Pertuzumab + Trastuzumab In CNS Mets In BC: NCT03417544, 17-546; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03417544 [Last Update: 05.03.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
560	NCT03421288	WHO ICTRP, IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest. Phase II Study of Atezolizumab + FLOT vs. FLOT Alone in Patients With Gastric Cancer and GEJ: NCT03421288, 2017-001979-23;MO30039;AIO-STO-0317;DANTE/FLOT8; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03421288 [Last Update: 01.10.2018].	A1
561	NCT03422523	WHO ICTRP, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. Atezolizumab, Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Relapsed or Refractory DLBCL Not Suitable for High-dose Therapy: NCT03422523, 2016-002654-21;RHM CAN1219; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03422523 [Last Update: 20.08.2018].	A1
562	NCT03424005	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (Morpheus-TNBC): NCT03424005, 2017-002038-21;CO40115; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03424005 [Last Update: 17.09.2018].	A1
563	NCT03434379	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Compared With Sorafenib in Patients With Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma IMbrave150: NCT03434379, 2017-003691-31;YO40245; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03434379 [Last Update: 09.10.2018].	A1
564	NCT03438318	WHO ICTRP, Checkmate Pharmaceuticals. Study Evaluating CMP-001 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03438318, CMP-001-003; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03438318 [Last Update: 02.07.2018].	A1
565	NCT03448835	WHO ICTRP, The Netherlands Cancer Institute. Neoadjuvant Capecitabine, Oxaliplatin, Docetaxel and Atezolizumab in Resectable Gastric and GE-junction Cancer (PANDA): NCT03448835, N17PND; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03448835 [Last Update: 11.06.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
566	NCT03452137	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A 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: NCT03452137, 2017-003302-40;WO40242; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03452137 [Last Update: 09.10.2018].	A1
567	NCT03455556	WHO ICTRP, Mayo Clinic. Anetumab Ravtansine and Atezolizumab in Treating Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: NCT03455556, NCI-2018-00307;MC1711;P30CA015083;MC1711; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03455556 [Last Update: 27.08.2018].	A1
568	NCT03456063	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Neoadjuvant Atezolizumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Patients With Resectable Stage II, IIIA, or Select IIIB Non-Small Cell Lung Cancer (IMpower030): NCT03456063, GO40241; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03456063 [Last Update: 09.10.2018].	A1
569	NCT03463057	WHO ICTRP, Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. The Feasibility and Clinical Efficacy of Atezolizumab Consolidation Treatment in High Risk (IPI 2) DLBCL: NCT03463057, 2017-002605-35;HO151; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03463057 [Last Update: 24.09.2018].	A1
570	NCT03464942	WHO ICTRP, Peter MacCallum Cancer Centre A. Stereotactic Radiation and Immunotherapy in Patients With Advanced Triple Negative Breast Cancer: NCT03464942, 17/013; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03464942 [Last Update: 11.06.2018].	A1
571	NCT03465891	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Study of the PD-L1 Inhibitor Atezolizumab With or Without Low-dose, Local Radiation in Patients With Relapsed or Refractory Advanced Stage Follicular Lymphoma: NCT03465891, 17-360; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03465891 [Last Update: 11.06.2018].	A1
572	NCT03473756	WHO ICTRP, Bayer. Phase 1b/2 Study of Rogaratinib (BAY1163877) in Combination With Atezolizumab in Urothelial Carcinoma: NCT03473756, 2017-001483-38;19131; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03473756 [Last Update: 09.10.2018].	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
573	NCT03474094	WHO ICTRP, Centre Leon Berard. Clinical and Biological Activity of an Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Operable Localised Soft Tissue Sarcomas Patients to be Treated With Radiotherapy: NCT03474094, RT-Immune (ET16-132); 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03474094 [Last Update: 09.10.2018].	A1
574	NCT03483012	WHO ICTRP, Dana-Farber Cancer Institute. Atezolizumab + Stereotactic Radiosurgery in Triple-negative Breast Cancer and Brain Metastasis: NCT03483012, 17-519; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03483012 [Last Update: 11.06.2018].	A1
575	NCT03498222	WHO ICTRP, Queen Mary University of London. Study in Patients With Tumours Requiring Arginine to Assess ADI-PEG 20 With Atezolizumab, Pemetrexed and Carboplatin: NCT03498222, 012375QM; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03498222 [Last Update: 11.06.2018].	A1
576	NCT03498521	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Phase II Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site: NCT03498521, 2017-003040-20;MX39795; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03498521 [Last Update: 15.10.2018].	A1
577	NCT03502785	WHO ICTRP, Inovio Pharmaceuticals. INO-5401 + INO-9012 in Combination With Atezolizumab in Locally Advanced Unresectable or Metastatic/Recurrent Urothelial Carcinoma: NCT03502785, UCa-001; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03502785 [Last Update: 10.09.2018].	A2
578	NCT03513952	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab and CYT107 in Treating Participants With Locally Advanced, Inoperable, or Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT03513952, NCI-2018-00684;CITN-14;CITN-14;P30CA015704;U01CA154967;NCI-2018-00684; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03513952 [Last Update: 24.09.2018].	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
579	NCT03519295	WHO ICTRP, GERCOR - Multidisciplinary Oncology Cooperative Group. A Study of mDCF in Combination or Not With Atezolizumab in Advanced Squamous Cell Anal Carcinoma: NCT03519295, SCARCE C17-02; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03519295 [Last Update: 16.07.2018].	A1
580	NCT03526432	WHO ICTRP, University of Oklahoma. Phase II Study of Atezolizumab + Bevacizumab in Endometrial Cancer: NCT03526432, 9178; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03526432 [Last Update: 20.08.2018].	A1
581	NCT03526900	WHO ICTRP, Spanish Lung Cancer Group. Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-naïve Patients With Asymptomatic Brain Metastasis: NCT03526900, GECF 17/05_ATEZO-BRAIN; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03526900 [Last Update: 15.10.2018].	A1
582	NCT03533283	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. An Open-Label Phase IB Study of RO7082859 and Atezolizumab in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT03533283, NP39488; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03533283 [Last Update: 01.10.2018].	A1
583	NCT03540420	WHO ICTRP, Norwegian University of Science and Technology. Atezolizumab After Concurrent Chemo-radiotherapy Versus Chemo-radiotherapy Alone in Limited Disease Small-cell Lung Cancer: NCT03540420, 2017-004572-62;2017-11-03BHG; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03540420 [Last Update: 01.10.2018].	A1
584	NCT03548428	WHO ICTRP, Centre Antoine Lacassagne. Stereotaxic Body Irradiation of Oligometastase in Sarcoma (Stereosarc): NCT03548428, 2017_16; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03548428 [Last Update: 09.07.2018].	A1
585	NCT03554083	WHO ICTRP, Mayo Clinic. Neoadjuvant Combination Targeted and Immunotherapy for Patients With High-Risk Stage III Melanoma: NCT03554083, NCI-2018-01018;MC1776;P30CA015083;MC1776; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03554083 [Last Update: 10.09.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
586	NCT03555149	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (Morpheus-CRC): NCT03555149, 2017-004566-99;CO39612; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03555149 [Last Update: 01.10.2018].	A1
587	NCT03556839	WHO ICTRP, Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario. Platinum Chemotherapy Plus Paclitaxel With Bevacizumab and Atezolizumab in Metastatic Carcinoma of the Cervix: NCT03556839, 2018-000367-83;ENGOT-Cx10;GEICO 68-C;BEATcc; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03556839 [Last Update: 09.10.2018].	A1
588	NCT03559647	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. The Effectiveness Of Atezolizumab In Patients With Locally-Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Prior Chemotherapy: NCT03559647, ML39885; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03559647 [Last Update: 09.10.2018].	A1
589	NCT03563716	WHO ICTRP, Genentech, Inc. A Study of MTIG7192A in Combination With Atezolizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03563716, 2018-000280-81;GO40290; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03563716 [Last Update: 01.10.2018].	A1
590	NCT03566485	WHO ICTRP, Vanderbilt-Ingram Cancer Center. Atezolizumab and Cobimetinib or Idasanutlin in Participants With Stage IV or Unresectable Recurrent Estrogen Receptor Positive Breast Cancer: NCT03566485, NCI-2018-01159;VICC BRE 17107; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03566485 [Last Update: 09.07.2018].	A1
591	NCT03577132	WHO ICTRP, Seoul National University Hospital. The Efficacy of Neoadjuvant Atezolizumab Treatment in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer: NCT03577132, SeoulNUHUro_Atezolizumab; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03577132 [Last Update: 20.08.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
592	NCT03595592	WHO ICTRP, Fondazione Michelangelo. Neoadjuvant Treatment of HER2 Positive Early High-risk and Locally Advanced Breast Cancer: NCT03595592, 2017-000981-31;FM-17-B01; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03595592 [Last Update: 20.08.2018].	A1
593	NCT03598270	WHO ICTRP, Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario. Platinum-based Chemotherapy With Atezolizumab and Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer (ANITA): NCT03598270, 2018-000366-11;ENGOT-Ov41;GEICO 69-O;ANITA; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03598270 [Last Update: 20.08.2018].	A1
594	NCT03600701	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Atezolizumab and Cobimetinib in Treating Patients With Metastatic, Recurrent, or Refractory Non-small Cell Lung Cancer: NCT03600701, NCI-2017-01812;10166;10166;UM1CA186691;NCI-2017-01812; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03600701 [Last Update: 24.09.2018].	A1
595	NCT03603184	WHO ICTRP, Mario Negri Institute for Pharmacological Research. Atezolizumab Trial in Endometrial Cancer - AtTend: NCT03603184, IRFMN-EN-7556; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03603184 [Last Update: 17.09.2018].	A1
596	NCT03612791	WHO ICTRP, Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. Trial Assessing the Inhibitor of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Immune Checkpoint Atezolizumab: NCT03612791, 2017/2608;2017-003622-33; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03612791 [Last Update: 20.08.2018].	A1
597	NCT03614949	WHO ICTRP, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. SBRT and Atezolizumab in the Management of Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer: NCT03614949, ML40521;MCC-19662; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03614949 [Last Update: 20.08.2018].	A1
598	NCT03616691	WHO ICTRP, Samsung Medical Center. Atezolizumab Monotherapy and Consequent Therapy With Atezolizumab Plus Bevacizumab for NSCLC: NCT03616691, 2018-05-170; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03616691 [Last Update: 20.08.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
599	NCT03618953	WHO ICTRP, Turnstone Biologics, Inc. This is a Trial of MG1-E6E7 With Ad-E6E7 and Atezolizumab in Patients With HPV Associated Cancers: NCT03618953, Ad-MG1-E6E7-002; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03618953 [Last Update: 09.10.2018].	A1
600	NCT03620435	WHO ICTRP, McGill University Health Center. Trimodal Therapy Plus Atezolizumab in Muscle-invasive Bladder Cancer: NCT03620435, ML-39576; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03620435 [Last Update: 20.08.2018].	A1
601	NCT03625141	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib Plus Atezolizumab in BRAFV600 Wild-type Melanoma With Central Nervous System Metastases and Cobimetinib Plus Atezolizumab and Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-positive Melanoma With Central Nervous System Metastases: NCT03625141, MO39136; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03625141 [Last Update: 20.08.2018].	A1
602	NCT03628716	WHO ICTRP, Bavarian Nordic. CV301 Combined With PD-1/L1 Blockade in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer: NCT03628716, CV301-BLD-001; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03628716 [Last Update: 20.08.2018].	A2
603	NCT03637764	WHO ICTRP, Sanofi. Safety, Preliminary Efficacy and PK of Isatuximab (SAR650984) Alone or in Combination With Atezolizumab in Patients With Advanced Malignancies: NCT03637764, 2018-000390-67;U1111-1202-0839;ACT15377; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03637764 [Last Update: 09.10.2018].	A2
604	NCT03644823	WHO ICTRP, Oslo University Hospital. Combinatory ImmunoTherapy-1 (Com-IT-1) Irradiation and PD-1 Blockade in Locally Advanced / Advanced NSCLC: NCT03644823, COM-IT-1; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03644823 [Last Update: 10.09.2018].	A1
605	NCT03645330	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical. A Study of Atezolizumab in Patients With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: NCT03645330, J-TAIL; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03645330 [Last Update: 17.09.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
606	NCT03647956	WHO ICTRP, The University of Hong Kong. Atezolizumab in Combination With Bevacizumab, Carboplatin and Pemetrexed for EGFR-mutant Metastatic NSCLC Patients After Failure of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: NCT03647956, ML40560; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03647956 [Last Update: 15.10.2018].	A1
607	NCT03650348	WHO ICTRP, Pieris Pharmaceuticals, Inc. PRS-343 in Combination With Atezolizumab in HER2-Positive Solid Tumors: NCT03650348, PRS-343-PCS_08_18; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03650348 [Last Update: 10.09.2018].	A2
608	NCT03654833	WHO ICTRP, University of Leicester. Mesothelioma Stratified Therapy (MiST) : A Multi-drug Phase II Trial in Malignant Mesothelioma: NCT03654833, 0627; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03654833 [Last Update: 10.09.2018].	A1
609	NCT03673787	WHO ICTRP, Institute of Cancer Research UK. A Trial of Ipatasertib in Combination With Atezolizumab: NCT03673787, CCR4720; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03673787 [Last Update: 24.09.2018].	A1
610	NCT03689855	WHO ICTRP, Washington University School of Medicine. Ramucirumab and Atezolizumab After Progression on Any Immune Checkpoint Blocker in NSCLC: NCT03689855, 18-x304; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03689855 [Last Update: 09.10.2018].	A1
611	NCT03693014	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors: NCT03693014, 18-359; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03693014 [Last Update: 09.10.2018].	A2
612	NCT03694262	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab in Untreated Locally Advanced or Metastatic Clear Cell or Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT03693573, MO39939; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03693573 [Last Update: 09.10.2018].	A1
613	NCT03693573	WHO ICTRP, Medical College of Wisconsin. The EndoBARR Trial (Endometrial Bevacizumab, Atezolizumab, Rucaparib): NCT03694262, PRO; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03694262 [Last Update: 09.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
614	NCT03695380	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Clinical Study of Cobimetinib Administered in Combination With Niraparib, With or Without Atezolizumab to Patients With Advanced Platinum-sensitive Ovarian Cancer: NCT03695380, 2018-000631-27;YO40482; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03695380 [Last Update: 09.10.2018].	A1
615	NCT03697850	WHO ICTRP, Unicancer. Atezolizumab After Chemo-radiotherapy for MIBC Patients Not Eligible for Radical Cystectomy: NCT03697850, UC-0160/1715; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03697850 [Last Update: 15.10.2018].	A1
616	NCT03698461	WHO ICTRP, Asan Medical Center. Treatment of Colorectal Liver Metastases With Immunotherapy and Bevacizumab: NCT03698461, ASA-1; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03698461 [Last Update: 15.10.2018].	A1
617	PER-017-16	WHO ICTRP, F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., A Study of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared with Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Patients who are Chemotherapy-Naive and have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: PER-017-16, GO29438;NCT02657434;NCT02657434;2015-003605-42; 2016. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclnicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=017-16 [Last Update: 11.10.2018].	A1
618	PER-027-15	WHO ICTRP, F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL + BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER: PER-027-15, GO29436; 2015. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclnicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=027-15 [Last Update: 11.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
619	PER-028-15	WHO ICTRP, F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.,, A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + NAB PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN + NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY-NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER: PER-028-15, GO29437; 2015. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=028-15 [Last Update: 11.10.2018].	A1
620	RPCEC00000280	WHO ICTRP, Roche Servicios S.A. A Study of the Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Chemotherapy for Patients With Early Relapsing Recurrent Triple-Negative Breast Cancer: RPCEC00000280, MO39193; 2018. URL: http://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000280-En [Last Update: 11.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
EU-CTR			
621	2011-001422-23	EudraCT, Genentech Inc. A PHASE I, OPEN LABEL, DOSE ESCALATION STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) ADMINISTERED INTRAVENOUSLY AS A SINGLE AGENT TO PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTA: 2011-001422-23, PCD4989g. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001422-23 . Last Update: 00_0000	A1
622	2013-000177-69	EudraCT, Genentech, Inc. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) IN PATIENTS WITH PD-L1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER: 2013-000177-69, GO28625. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000177-69 . Last Update: 00_0000	A1
623	2013-001142-34	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche. Ltd. A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER: 2013-001142-34, GO28753. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001142-34 . Last Update: 00_0000	A1
624	2013-001484-23	EudraCT, BOOG Study Center. Biomarker discovery randomized phase IIb trial with carboplatin-cyclophosphamide versus paclitaxel with or without atezolizumaB as first-line treatment in advanced triple negative Breast cancer: 2013-001484-23, Triple-B. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001484-23 . Last Update: 00_0000	A1
625	2013-003167-58	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE II, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) ADMINISTERED AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CAR: 2013-003167-58, WO29074. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003167-58 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
626	2013-003330-32	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF MPDL3280A IN PATIENTS WITH PD L1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER: 2013-003330-32, GO28754. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003330-32 . Last Update: 00_0000	A1
627	2013-003331-30	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CAN: 2013-003331-30, GO28915. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003331-30 . Last Update: 00_0000	A1
628	2014-001017-61	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A MULTICENTRE RANDOMISED CLINICAL TRIAL OF BIOMARKER-DRIVEN MAINTENANCE TREATMENT FOR FIRST-LINE METASTATIC COLORECTAL CANCER (MODUL): 2014-001017-61, MO29112. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001017-61 . Last Update: 00_0000	A1
629	2014-002230-32	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd., realizado en España por Roche Farma S.A. A MULTISTAGE, PHASE II, STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF COBIMETINIB IN COMBINATION WITH PACLITAXEL AS FIRST-LINE TREATMENT FOR PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER: 2014-002230-32, WO29479. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002230-32 . Last Update: 00_0000	A1
630	2014-002835-32	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, DOSE-ESCALATION PHASE IB STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND THERAPEUTIC ACTIVITY OF RO7009789 (CD40 AGONIST) IN COMBINATION WI: 2014-002835-32, BP29392. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002835-32 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
631	2014-003083-21	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH A PLATINUM AGENT (CISPLATIN OR CARBOPLATIN) IN COMBINATION WITH EITHER PEMETREXED OR GEMCITABINE FOR: 2014-003083-21, GO29431. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21 . Last Update: 00_0000	A1
632	2014-003106-33	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PDL1 ANTIBODY) COMPARED WITH GEMCITABINE+CISPLATIN OR CARBOPLATIN FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOU: 2014-003106-33, GO29432. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003106-33 . Last Update: 00_0000	A1
633	2014-003205-15	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH BEST SUPPORTIVE CARE FOLLOWING ADJUVANT CISPLATIN-BASED CHEMOTHE: 2014-003205-15, GO29527. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003205-15 . Last Update: 00_0000	A1
634	2014-003206-32	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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 CHEMOT: 2014-003206-32, GO29537. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003206-32 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
635	2014-003207-30	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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+PACLITAXE: 2014-003207-30, GO29436. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003207-30 . Last Update: 00_0000	A1
636	2014-003208-59	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION: 2014-003208-59, GO29437. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003208-59 . Last Update: 00_0000	A1
637	2014-003231-19	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR M: 2014-003231-19, GO29294. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003231-19 . Last Update: 00_0000	A1
638	2014-004684-20	EudraCT, Roche Farma S.A en nombre de F. Hoffmann-La Roche LTD. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (Anti?PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATEDADVANCED RENAL CELL CARCINOMA: 2014-004684-20, WO29637. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004684-20 . Last Update: 00_0000	A1
639	2014-004697-41	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. AN EARLY-PHASE, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ANTI-PD-L1 ANTIBODY (MPDL3280A) IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED SOLID TUMORS: 2014-004697-41, GO29664. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004697-41	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		41. Last Update: 00_0000	
640	2014-005017-23	EudraCT, Fondazione Michelangelo - Avanzamento dello studio e cura dei tumori. Neo-Adjuvant study with the PDL1-directed antibody in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab-paclitaxel and carboplatin: 2014-005017-23, FM-14-B02. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005017-23 . Last Update: 00_0000	A1
641	2014-005490-37	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL COMPARED WITH PLACEBO WITH NAB-PACLITAXEL FOR PATIENTS WITH P: 2014-005490-37, WO29522. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005490-37 . Last Update: 00_0000	A1
642	2014-005603-25	EudraCT, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) VERSUS OBSERVATION AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH PD-L1-SELECTED, HIGH RISK MUSCLE INVASIVE BLADDER C: 2014-005603-25, WO29636. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005603-25 . Last Update: 00_0000	A1
643	2015-000269-30	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. AN OPEN-LABEL, MULTICOHORT, PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN ADVANCED SOLID TUMORS: 2015-000269-30, MO29518. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000269-30 . Last Update: 00_0000	A1
644	2015-000907-19	EudraCT, University Medical Center Groningen. MPDL3280A treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung, bladder and triple negative breast cancer after investigational imaging: 2015-000907-19, ML29755. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000907-19 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
645	2015-001112-35	EudraCT, Queen Mary University of London. A phase II study investigating preoperative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder: 2015-001112-35, 010463QM. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001112-35 . Last Update: 00_0000	A1
646	2015-002467-42	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of Atezolizumab in combination with obinutuzumab plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: 2015-002467-42, BO29562. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002467-42 . Last Update: 00_0000	A1
647	2015-002752-27	EudraCT, University Hospital Heidelberg. Umbrella protocol for phase I/IIa trials of molecularly matched targeted therapies plus radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma without MGMT promoter methylation: NCT Neuro Maste: 2015-002752-27, NCT-2014-0235/N2M2. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002752-27 . Last Update: 00_0000	A1
648	2015-003605-42	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED COMPARED WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED: 2015-003605-42, GO29438. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003605-42 . Last Update: 00_0000	A1
649	2015-004105-16	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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 (STAG: 2015-004105-16, MO29872. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004105-16 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
650	2015-004189-27	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE II STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB OR ATEZOLIZUMAB-PLACEBO IN PATIENTS W: 2015-004189-27, WO30085. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004189-27 . Last Update: 00_0000	A1
651	2015-004601-17	EudraCT, European Organisation For Research and Treatment of Cancer. A phase II study of the anti-PDL1 antibody atezolizumab, bevacizumab and acetylsalicylic acid to investigate safety and efficacy of this combination in recurrent platinum-resistant ovarian, fallopi: 2015-004601-17, 1508-GCG. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004601-17 . Last Update: 00_0000	A1
652	2015-004845-25	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and ritu: 2015-004845-25, BO29561. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004845-25 . Last Update: 00_0000	A1
653	2015-004861-97	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE I/III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF CARBOPLATIN PLUS ETOPOSIDE WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB (ANTIPD-L1 ANTIBODY) IN PATIENTS WITH UNTREATED EXTENSIVE-STAGE SMALL CE: 2015-004861-97, GO30081. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004861-97 . Last Update: 00_0000	A1
654	2015-005007-86	EudraCT, Kite Pharma, Inc. A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1): 2015-005007-86, KTE-C19-101. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
655	2015-005008-27	EudraCT, Kite Pharma, Inc. A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-C19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2): 2015-005008-27, KTE-C19-102. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27 . Last Update: 00_0000	A1
656	2015-005097-37	EudraCT, University Hospital Essen. A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti-: 2015-005097-37, ImmunoCobiVem_2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005097-37 . Last Update: 00_0000	A1
657	2015-005464-42	EudraCT, Gustave Roussy. A phase II study to assess the efficacy of the anti-PD-L1 antibody atezolizumab (MPDL3280A) administered with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) in patients with metastatic tumours: 2015-005464-42, 2335/2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005464-42 . Last Update: 00_0000	A1
658	2015-005471-24	EudraCT, ARCAGY-GINECO. A randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chem: 2015-005471-24, GINECO-OV236b. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005471-24 . Last Update: 00_0000	A1
659	2016-000202-11	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A Phase III, open-label, multicenter, three-arm, randomized study to investigate the efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in patients wi: 2016-000202-11, GO30182. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000202-11 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
660	2016-000250-35	EudraCT, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI?PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH GEMCITABINE/CARBOPLATIN VERSUS GEMCITABINE/CARBOPLATIN ALONE I: 2016-000250-35, WO30070. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000250-35 . Last Update: 00_0000	A5
661	2016-000547-14	EudraCT, BGOG-UZLeuven. BGOG-cx3: Prospective randomized Phase II trial comparing doxorubicin alone versus atezolizumab alone versus doxorubicin and atezolizumab in recurrent cervical cancer: 2016-000547-14, BGOG-cx3. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000547-14 . Last Update: 00_0000	A1
662	2016-001881-27	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma at high risk of relapse: 2016-001881-27, WO39210. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001881-27 . Last Update: 00_0000	A1
663	2016-002001-19	EudraCT, VHIO. 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 mole: 2016-002001-19, VHIO-16001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002001-19 . Last Update: 00_0000	A1
664	2016-002482-54	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE III, DOUBLE-BLINDED, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB VERSUS PLACEBO PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB IN PREVIOUSLY UNTREATED BRAFV600 M: 2016-002482-54, CO39262. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002482-54 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
665	2016-002579-83	EudraCT, Janssen-Cilag International NV. A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab Alone in Subjects with Previously Treated Advanced or Metastatic N: 2016-002579-83, 54767414LUC2001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83 . Last Update: 00_0000	A1
666	2016-002625-11	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. AN OPEN LABEL, SINGLE ARM, MULTICENTER, SAFETY STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL OR NON-UROTHELIAL CARCINOMA OF THE URINARY TRACT: 2016-002625-11, MO29983. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002625-11 . Last Update: 00_0000	A1
667	2016-002654-21	EudraCT, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. A PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB WITH RITUXIMAB, GEMCITABINE AND OXALIPLATIN IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA WHO ARE NOT CANDIDATES FOR HIGH-DOSE THERAPY: 2016-002654-21, RHMCAN1219. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002654-21 . Last Update: 00_0000	A1
668	2016-003092-22	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH ENZALUTAMIDE VERSUS ENZALUTAMIDE ALONE IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE: 2016-003092-22, CO39385. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003092-22 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
669	2016-003472-52	EudraCT, Roche Farma S.A.U que realiza el ensayo en España y que actua como representante de F.Hoffmann-La Roche Ltd. 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 STA: 2016-003472-52, YO39523. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003472-52 . Last Update: 00_0000	A1
670	2016-003579-22	EudraCT, Roche Farma S.A. que realiza el ensayo en España y que actua como representante de F.Hoffmann- La Roche. 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 LYMP: 2016-003579-22, MO39107. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003579-22 . Last Update: 00_0000	A1
671	2016-003695-47	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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: 2016-003695-47, WO39391. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003695-47 . Last Update: 00_0000	A1
672	2016-003795-49	EudraCT, Ifct. A randomized multicenter, open label, controlled and non-comparative phase II study of anti PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung can: 2016-003795-49, IFCT-1603. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003795-49 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
673	2016-004024-29	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH PACLITAXEL COMPARED WITH PLACEBO WITH PACLITAXEL FOR PATIENTS: 2016-004024-29, MO39196. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004024-29 . Last Update: 00_0000	A1
674	2016-004126-42	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER,RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC PANCREATIC DUC: 2016-004126-42, WO39608. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004126-42 . Last Update: 00_0000	A1
675	2016-004165-58	EudraCT, Genentech I. A PHASE II, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF MOXR0916 IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB VERSUS ATEZOLIZUMAB ALONE IN PATIENTS WITH UNTREATED LOCALLY ADVANCED OR ME: 2016-004165-58, GO39590. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004165-58 . Last Update: 00_0000	A5
676	2016-004387-18	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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 AD: 2016-004387-18, CO39722. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004387-18 . Last Update: 00_0000	A1
677	2016-004424-38	EudraCT, Queen Mary University of London. A phase II study investigating preoperative combination strategies for immunotherapy in patients with untreated, operable ER+, HER2-negative primary breast cancer: 2016-004424-38, 011604QM. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004424-38 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
678	2016-004526-41	EudraCT, Grand hôpital de Charleroi. A PHASE Ib/II STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB COMBINED WITH RADIO-CHEMOTHERAPY IN A PREOPERATIVE SETTING FOR PATIENTS WITH LOCALIZED RECTAL CANCER (R-IMMUNE): 2016-004526-41, ONCOGHdC2015-02. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004526-41 . Last Update: 00_0000	A1
679	2016-004529-17	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED, UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED UNRESE: 2016-004529-17, YO39609. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004529-17 . Last Update: 00_0000	A1
680	2016-004734-22	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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 WI: 2016-004734-22, WO39392. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004734-22 . Last Update: 00_0000	A1
681	2016-004744-11	EudraCT, Academic Medical Center. PDL-1 targeting in resectable oesophageal cancer: a phase IB feasibility study of Atezolizumab and chemoradiation (PERFECT): 2016-004744-11, PERFECT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004744-11 . Last Update: 00_0000	A1
682	2016-005019-42	EudraCT, Centre Léon Bèrard. A European, multicenter, randomized, open-label, Phase II trial aiming to assess the clinical and biological activity of an anti-PD-L1 (atezolizumab) in operable localized soft tissue sarcomas pati: 2016-005019-42, ET16-132. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005019-42 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
683	2016-005061-31	EudraCT, LYSARC. A PHASE II TRIAL EVALUATING COMBINATION OF ATEZOLIZUMAB, WITH VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB FOR RELAPSED/REFRACTORY LYMPHOMAS: 2016-005061-31, GATA. Last Update: 00_0000	A1
684	2016-005119-42	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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 LOC: 2016-005119-42, MO39193. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005119-42 . Last Update: 00_0000	A1
685	2016-005189-75	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2016-005189-75, BO39633. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005189-75 . Last Update: 00_0000	A5
686	2017-000076-28	EudraCT, Roche Farma S.A que realiza el ensayo. 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) HARBORIN: 2017-000076-28, BO29554. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28 . Last Update: 00_0000	A1
687	2017-000202-37	EudraCT, AGO Research GmbH. Atezolizumab in combination with Bevacizumab and Chemotherapy versus Bevacizumab and Chemotherapy in recurrent ovarian cancer a randomized Phase III trial: 2017-000202-37, AGO-OVAR2.29. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000202-37 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
688	2017-000358-20	EudraCT, G1 Therapeutics. Phase 2 Study of Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: 2017-000358-20, G1T28-05. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000358-20 . Last Update: 00_0000	A1
689	2017-000794-37	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, MULTI-COHORT STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS: 2017-000794-37, WO39760. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000794-37 . Last Update: 00_0000	A1
690	2017-000830-68	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE IB/II STUDY OF COBIMETINIB ADMINISTERED AS SINGLE AGENT AND IN COMBINATION WITH VENETOCLAX, WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB, IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: 2017-000830-68, BO39813. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000830-68 . Last Update: 00_0000	A1
691	2017-001267-21	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL: 2017-001267-21, BO39610. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001267-21 . Last Update: 00_0000	A1
692	2017-001319-36	EudraCT, BioClin Therapeutics, Inc. A Dose Escalation, Expansion Study of Vofatamab (B 701) Alone, Plus Docetaxel, or Versus Docetaxel in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma who have Relapsed After: 2017-001319-36, FIERCE-21(B-701-U21). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
693	2017-001409-34	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE III/IV, SINGLE ARM, MULTICENTER STUDY OF ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ) TO INVESTIGATE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY IN PREVIOUSLY-TREATED PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL C: 2017-001409-34, MO39171. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34 . Last Update: 00_0000	A1
694	2017-001428-23	EudraCT, NKI-AVL. AssessinG Efficacy of carboplatin and ATezOlizumab in metastatic Lobular breast cancer: GELATO-trial: 2017-001428-23, M17GEL. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001428-23 . Last Update: 00_0000	A1
695	2017-001483-38	EudraCT, Bayer AG. An international, multicenter, Phase 1b/2 study of rogaratinib (BAY 1163877) in combination with atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with FGFR-positive locally adv: 2017-001483-38, BAY1163877/19131. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001483-38 . Last Update: 00_0000	A5
696	2017-001912-13	EudraCT, Kite Pharma, Inc. A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene CiloleuceL in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5): 2017-001912-13, KTE-C19-105. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13 . Last Update: 00_0000	A1
697	2017-001979-23	EudraCT, IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest. 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 ju: 2017-001979-23, DANTE/FLOT8. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001979-23 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
698	2017-002038-21	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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-NEGAT: 2017-002038-21, CO40115. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002038-21 . Last Update: 00_0000	A1
699	2017-002237-29	EudraCT, BioLineRx, Ltd. A Phase Ib/II, Multicenter, Single Arm, Open-Label Study, To Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of the BL-8040 and Atezolizumab Combination for Maintenance Treatment in Subjects with Ac: 2017-002237-29, BL-8040.AML.202. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002237-29 . Last Update: 00_0000	A1
700	2017-002474-39	EudraCT, VACCIBODY A.S. An open labelled first human dose phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO immunotherapy in patients with locally advanced or me: 2017-002474-39, VBN-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39 . Last Update: 00_0000	A2
701	2017-002605-35	EudraCT, HOVON Foundation. A phase II study evaluating the feasibility and clinical efficacy of atezolizumab consolidation treatment in high risk diffuse large B-cell lymphoma: 2017-002605-35, HO151. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002605-35 . Last Update: 00_0000	A1
702	2017-002771-25	EudraCT, NSABP Foundation. 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 A: 2017-002771-25, NSABP_B-59/GBG96. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002771-25 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
703	2017-002857-12	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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 I: 2017-002857-12, GO40241. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002857-12 . Last Update: 00_0000	A1
704	2017-003040-20	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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 chemoth: 2017-003040-20, MX39795. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003040-20 . Last Update: 00_0000	A1
705	2017-003182-94	EudraCT, Roche Farma S.A que realiza el ensayo en España y actua como representante de F Hoffmann-La Roche LTD. AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, PHASE II STUDY TO EVALUATE THE THERAPEUTIC ACTIVITY OF RO6874281, AN IMMUNOCYTOKINE, CONSISTING OF INTERLEUKIN-2 VARIANT (IL-2V) TARGETING FIBROBLAST ACTIVATION PROTEIN-: 2017-003182-94, BP40234. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003182-94 . Last Update: 00_0000	A1
706	2017-003185-27	EudraCT, GERCOR. A non-comparative randomized 2:1 phase II study of docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in combination or not with atezolizumab in patients with metastatic or unresectable locally advanced squa: 2017-003185-27, C17-02. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003185-27 . Last Update: 00_0000	A1
707	2017-003302-40	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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 LOCA: 2017-003302-40, WO40242. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003302-40 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
708	2017-003511-20	EudraCT, HOVON Foundation. Molecular imaging of zirconium-89-labeled atezolizumab in high-risk diffuse large B-cell lymphoma prior to atezolizumab treatment: 2017-003511-20, 201700599. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003511-20 . Last Update: 00_0000	A1
709	2017-003680-35	EudraCT, European Organisation For Research and Treatment of Cancer. 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): 2017-003680-35, 1652-CLTF. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003680-35 . Last Update: 00_0000	A1
710	2017-003691-31	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2017-003691-31, YO40245. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003691-31 . Last Update: 00_0000	A1
711	2017-003854-17	EudraCT, Antoni van Leeuwenhoek. Neoadjuvant capecitabine, oxaliplatin, docetaxel and atezolizumab in non-metastatic, resectable gastric and GE-junction cancer: 2017-003854-17, N17PND. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003854-17 . Last Update: 00_0000	A1
712	2017-003947-39	EudraCT, Spanish Lung Cancer Group. A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challenge as second or further line in patients with advanced non - small cell lung cancer: 2017-003947-39, GEC17/02. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39 . Last Update: 00_0000	A1
713	2017-005108-89	EudraCT, Vall d`Hebron Institute of Oncology. Basket of Baskets: A Modular, Open-label, Phase II, Multicentre Study To Evaluate Targeted Agents in Molecularly Selected Populations With Advanced Solid Tumors: 2017-005108-89, VHIO17002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005108-89 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
714	2017-005154-11	EudraCT, Spanish Lung Cancer Group. Phase II non-randomized study of Atezolizumab (MPDL3280A) in combination with Carboplatin Plus Pemetrexed in patients who are chemotherapy-naïve and have stage IV non-squamous non-small cell lung c: 2017-005154-11, GECP17/05. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005154-11 . Last Update: 00_0000	A1
715	2018-000280-81	EudraCT, Genentech I. A PHASE II, RANDOMIZED, BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF MTIG7192A, AN ANTI-TIGIT ANTIBODY, IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB IN CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC N: 2018-000280-81, GO40290. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000280-81 . Last Update: 00_0000	A1
716	2018-000367-83	EudraCT, Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario. A Randomized Phase III Trial of Platinum Chemotherapy plus Paclitaxel with Bevacizumab and Atezolizumab versus Platinum Chemotherapy plus Paclitaxel and Bevacizumab in Metastatic (stage IVB), Persi: 2018-000367-83, ENGOT-Cx10/GEICO68-C/BEATcc. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000367-83 . Last Update: 00_0000	A1
717	2018-000390-67	EudraCT, Sanofi-aventis recherche & developpement. A Phase 1/2 open-label, multi-center, safety, preliminary efficacy and pharmacokinetic (PK) study of isatuximab (SAR650984) in combination with atezolizumab or isatuximab alone in patients with adv: 2018-000390-67, ACT15377. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000390-67 . Last Update: 00_0000	A2
718	2018-000603-17	EudraCT, Antoni van Leeuwenhoek. PERICLES (PEnile cancer Radio- and Immunotherapy CLinical Exploration Study) a Phase 2 study of atezolizumab with or without radiotherapy in penile cancer: 2018-000603-17, N18PER. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000603-17 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
719	2018-000759-41	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE II TWO COHORT STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN BRAFV600 WILD-TYPE MELANOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM METASTASES AND COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZU: 2018-000759-41, MO39136. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000759-41 . Last Update: 00_0000	A1
720	2018-000977-62	EudraCT, Queen Mary University of London. 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: 2018-000977-62, 012418QM. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000977-62 . Last Update: 00_0000	A1
721	2018-001807-35	EudraCT, Unicancer. Phase II study of maintenance anti-PD-L1 treatment with atezolizumab after chemoradiotherapy for muscle-infiltrating bladder cancer patients not eligible for radical cystectomy: Bladder Sparing: 2018-001807-35, GETUG-AFU35UC-0160-1715. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001807-35 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund			
722	2013-001142-34	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche. Ltd. A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER PLATINUM FAILURE: 2013-001142-34. Last Update: 00_0000	A1
723	2013-003167-58	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE II, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) ADMINISTERED AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA: 2013-003167-58. Last Update: 00_0000	A1
724	2013-003330-32	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF MPDL3280A IN PATIENTS WITH PD L1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER: 2013-003330-32. Last Update: 00_0000	A1
725	2013-003331-30	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY: 2013-003331-30. Last Update: 00_0000	A1
726	2014-001017-61	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A MULTI-CENTRE RANDOMISED CLINICAL TRIAL OF BIOMARKER-DRIVEN MAINTENANCE TREATMENT FOR FIRST-LINE METASTATIC COLORECTAL CANCER (MODUL): 2014-001017-61. Last Update: 00_0000	A1
727	2014-003083-21	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH A PLATINUM AGENT (CISPLATIN OR CARBOPLATIN) IN COMBINATION WITH EITHER PEMETREXED OR GEMCITABINE FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS OR SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER: 2014-003083-21. Last Update: 00_0000	A1
728	2014-003106-33	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PDL1 ANTIBODY) COMPARED WITH GEMCITABINE+CISPLATIN OR CARBOPLATIN FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER: 2014-003106-33. Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
729	2014-003205-15	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH BEST SUPPORTIVE CARE FOLLOWING ADJUVANT CISPLATIN-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH COMPLETELY RESECTED STAGE IB-III A NON-SMALL CELL LUNG CANCER: 2014-003205-15. Last Update: 00_0000	A1
730	2014-003206-32	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2014-003206-32. Last Update: 00_0000	A1
731	2014-003207-30	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL+BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY-NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER: 2014-003207-30. Last Update: 00_0000	A1
732	2014-003208-59	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2014-003208-59. Last Update: 00_0000	A1
733	2014-003231-19	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY: 2014-003231-19. Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
734	2014-004684-20	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF Atezolizumab (Anti-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA: 2014-004684-20. Last Update: 00_0000	A1
735	2014-004697-41	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2014-004697-41. Last Update: 00_0000	A1
736	2014-005017-23	PharmNet.Bund, Fondazione Michelangelo - Avanzamento dello studio e cura dei tumori. Neo-Adjuvant study with the PDL1-directed antibody in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab-paclitaxel and carboplatin: 2014-005017-23. Last Update: 00_0000	A1
737	2014-005490-37	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL COMPARED WITH PLACEBO WITH NAB-PACLITAXEL FOR PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER: 2014-005490-37. Last Update: 00_0000	A1
738	2014-005603-25	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) VERSUS OBSERVATION AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH RISK MUSCLE INVASIVE UROTHELIAL CARCINOMA AFTER SURGICAL RESECTION: 2014-005603-25. Last Update: 00_0000	A1
739	2015-000269-30	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. AN OPEN-LABEL, MULTICOHORT, PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN ADVANCED SOLID TUMORS: 2015-000269-30. Last Update: 00_0000	A1
740	2015-001112-35	PharmNet.Bund, Queen Mary University of London. A phase II study investigating preoperative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder: 2015-001112-35. Last Update: 00_0000	A1
741	2015-002752-27	PharmNet.Bund, University Hospital Heidelberg. Umbrella protocol for phase I/IIa trials of molecularly matched targeted therapies plus radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma without MGMT promoter methylation: NCT Neuro Master Match - N ² M ² (NOA-20): 2015-002752-27. Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
742	2015-004105-16	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2015-004105-16. Last Update: 00_0000	A1
743	2015-004189-27	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE II STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB OR ATEZOLIZUMAB-PLACEBO IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED PRIOR TRASTUZUMAB AND TAXANE BASED THERAPY: 2015-004189-27. Last Update: 00_0000	A1
744	2015-004845-25	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and rituximab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: 2015-004845-25. Last Update: 00_0000	A1
745	2015-004861-97	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE I/III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF CARBOPLATIN PLUS ETOPOSIDE WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB (ANTIPD-L1 ANTIBODY) IN PATIENTS WITH UNTREATED EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER: 2015-004861-97. Last Update: 00_0000	A1
746	2015-005007-86	PharmNet.Bund, Kite Pharma, Inc. A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1): 2015-005007-86. Last Update: 00_0000	A1
747	2015-005097-37	PharmNet.Bund, University Hospital Essen. A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma: 2015-005097-37. Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
748	2015-005471-24	PharmNet.Bund, ARCAGY-GINECO. A randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chemotherapy and bevacizumab: 2015-005471-24. Last Update: 00_0000	A1
749	2016-000202-11	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. A Phase III, open-label, multicenter, three-arm, randomized study to investigate the efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in patients with previously treated unresectable locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma: 2016-000202-11. Last Update: 00_0000	A1
750	2016-000202-11	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma at high risk of developing metastasis following nephrectomy: 2016-001881-27. Last Update: 00_0000	A1
751	2016-002482-54	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, DOUBLE-BLINDED, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB VERSUS PLACEBO PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB IN PREVIOUSLY UNTREATED BRAFV600 MUTATION-POSITIVE PATIENTS WITH UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC MELANOMA: 2016-002482-54. Last Update: 00_0000	A1
752	2016-002625-11.	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. AN OPEN LABEL, SINGLE ARM, MULTICENTER, SAFETY STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL OR NON-UROTHELIAL CARCINOMA OF THE URINARY TRACT: 2016-002625-11. Last Update: 00_0000	A1
753	2016-003092-22	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH ENZALUTAMIDE VERSUS ENZALUTAMIDE ALONE IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER AFTER FAILURE OF AN ANDROGEN SYNTHESIS INHIBITOR AND FAILURE OF, INELIGIBILITY FOR, OR REFUSAL OF A TAXANE REGIMEN: 2016-003092-22. Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
754	2016-003472-52	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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: 2016-003472-52. Last Update: 00_0000	A1
755	2016-003579-2	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2016-003579-22. Last Update: 00_0000	A1
756	2016-004024-29	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH PACLITAXEL COMPARED WITH PLACEBO WITH PACLITAXEL FOR PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED INOPERABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER: 2016-004024-29. Last Update: 00_0000	A1
757	2016-004126-42	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA (MORPHEUS-PANCREATIC CANCER): 2016-004126-42. Last Update: 00_0000	A1
758	2016-004387-18	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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: 2016-004387-18. Last Update: 00_0000	A1
759	2016-004734-22	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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: 2016-004734-22. Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
760	2016-005119-42	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2016-005119-42. Last Update: 00_0000	A1
761	2016-005189-75	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2016-005189-75. Last Update: 00_0000	A5
762	2017-000076-28	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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): 2017-000076-28. Last Update: 00_0000	A1
763	2017-000202-37	PharmNet.Bund, AGO Research GmbH. Atezolizumab in combination with Bevacizumab and Chemotherapy versus Bevacizumab and Chemotherapy in recurrent ovarian cancer - a randomized Phase III trial: 2017-000202-37. Last Update: 00_0000	A1
764	2017-000794-37	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, MULTI-COHORT STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS: 2017-000794-37. Last Update: 00_0000	A1
765	2017-000830-68	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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: 2017-000830-68. Last Update: 00_0000	A1
766	2017-001979-23	PharmNet.Bund, IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest. 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: 2017-001979-23. Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
767	2017-002474-39	PharmNet.Bund, VACCIBODY A.S. An open labelled first human dose phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO 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: 2017-002474-39. Last Update: 00_0000	A2
768	2017-002771-25	PharmNet.Bund, NSABP Foundation. 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): 2017-002771-25. Last Update: 00_0000	A1
769	2017-002857-12	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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: 2017-002857-12. Last Update: 00_0000	A1
770	2017-003302-40	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. 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: 2017-003302-40. Last Update: 00_0000	A1
771	2017-003691-31	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2017-003691-31. Last Update: 00_0000	A1

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem

Register	Trefferzahl (Anhang 4-B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	272	272	0
WHO ICTRP	268	268	0
EU-CTR	94	94	0
PharmNet.Bund	33	33	0
Summe	$\Sigma = 667$	$\Sigma = 667$	$\Sigma = 0$

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT00003105	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic or Locally Advanced Bladder Cancer: NCT00003105, 97-095 CDR0000065841 NCI-G97-1339. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003105 . Last Update : July 3, 2013	A2
2	NCT00003133	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute. Combination Chemotherapy Following Surgery in Treating Patients With Advanced Bladder Cancer: NCT00003133, 97-106 CDR0000065899 NCI-G97-1358. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003133 . Last Update : June 28, 2013	A2
3	NCT00003342	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Bladder or Kidney Cancer: NCT00003342, 97-114 MSKCC-97114 NCI-G98-1438. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003342 . Last Update : July 3, 2013	A2
4	NCT00003744	ClinicalTrials.gov, Dana-Farber Cancer Institute National Cancer Institute. Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Salivary Gland Cancer That Cannot Be Removed During Surgery: NCT00003744, 98-168 P30CA006516 DFCI-98168 LILLY-DFCI-98168 NCI-G99-1496. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003744 . Last Update : January 19, 2017	A1
5	NCT00003930	ClinicalTrials.gov, Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute. Radiation Therapy and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Bladder Cancer: NCT00003930, RTOG-9906 CDR0000067122 RTOG-DEV-14321. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003930 . Last Update : October 14, 2015	A2
6	NCT00004095	ClinicalTrials.gov, Northwestern University National Cancer Institute. Irinotecan Plus Gemcitabine in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Solid Tumors: NCT00004095, NU 98X3 NU-98X3 P-UPJOHN-976475157 NCI-G99-1588. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004095 . Last Update : April 18, 2017	A2
7	NCT00004223	ClinicalTrials.gov, Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute. Docetaxel and Gemcitabine in Treating Patients With Progressive Regional or Metastatic Bladder Cancer: NCT00004223, CDR0000067464 E-2899. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004223 . Last Update : January 27, 2010	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
8	NCT00005086	ClinicalTrials.gov, University of Chicago National Cancer Institute. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage IV Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer: NCT00005086, 11203 UCCRC-11203 NCI-G00-1733. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005086 . Last Update : September 5, 2013	A2
9	NCT00005644	ClinicalTrials.gov, Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Cancer of the Urothelium and Decreased Kidney Function: NCT00005644, CDR0000067810 E-5899. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005644 . Last Update : October 2, 2012	A2
10	NCT00005831	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Trastuzumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Locally Recurrent or Metastatic Urinary Tract Cancer: NCT00005831, NCI-2012-03187 UMCC-9955 U01CA062487 N01CM17101 CDR0000067845. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005831 . Last Update : January 14, 2013	A2
11	NCT00005926	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute National Institutes of Health Clinical Center. Gemcitabine, Herceptin and Radiation to Treat Cancer of the Pancreas: NCT00005926, 000161 00-C-0161. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005926 . Last Update : March 4, 2008	A1
12	NCT00005958	ClinicalTrials.gov, Amgen National Cancer Institute. Combination Chemotherapy Plus Filgrastim in Treating Patients With Locally Recurrent or Advanced Urothelium Cancer: NCT00005958, CDR0000067939 AMGEN-GCSF-990125 NCI-V00-1594. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005958 . Last Update : December 4, 2013	A2
13	NCT00006105	ClinicalTrials.gov, University of Chicago National Cancer Institute. Gemcitabine, Cisplatin, and Amifostine Following Surgery in Treating Patients With Locally Advanced Bladder Cancer: NCT00006105, 9193 UCCRC-9193 UCCRC-CTRC-9806 NCI-G00-1831. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006105 . Last Update : September 5, 2013	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
14	NCT00006118	ClinicalTrials.gov, GERCOR - Multidisciplinary Oncology Cooperative Group National Cancer Institute. Cisplatin, Paclitaxel, and Gemcitabine in Treating Patients With Progressive Unresectable Regional or Metastatic Bladder Cancer: NCT00006118, CDR0000068131 FRE-GERCOR-U99-1 EU-20030. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006118 . Last Update : July 24, 2008	A2
15	NCT00006351	ClinicalTrials.gov, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. SCH 66336 Plus Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Cancer of the Urinary Tract: NCT00006351, EORTC-16997 EORTC-GU-16997 EORTC-PAMM-16997. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006351 . Last Update : September 24, 2012	A2
16	NCT00014274	ClinicalTrials.gov, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Transitional Cell Cancer of the Urothelium: NCT00014274, EORTC-30986 EORTC-GU-30986. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014274 . Last Update : June 12, 2013	A5
17	NCT00014287	ClinicalTrials.gov, University of Pittsburgh National Cancer Institute. Gemcitabine in Treating Patients With Recurrent or Refractory Bladder Cancer: NCT00014287, 99-039 CDR0000068527 LILLY-PCI-99039 PCI-IRB-990814 NCI-G01-1926. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014287 . Last Update : December 19, 2013	A2
18	NCT00014456	ClinicalTrials.gov, Dartmouth-Hitchcock Medical Center National Cancer Institute. Combination Chemotherapy Plus Filgrastim in Treating Patients With Advanced Solid Tumors: NCT00014456, D9933 P30CA023108 DMS-9933 NCI-G01-1933. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014456 . Last Update : August 28, 2013	A2
19	NCT00014534	ClinicalTrials.gov, Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Bladder Cancer: NCT00014534, CALGB-90104 P30CA008748 MSKCC-00138 NCI-G01-1935 CDR0000068554. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014534 . Last Update : July 14, 2016	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
20	NCT00022191	ClinicalTrials.gov, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC National Cancer Institute Groupe D'Etude des Tumeurs Uro-Genitales Institute of Cancer Research, United Kingdom Central European Cooperative Oncology Group NCIC Clinical Trials Group Southwest Oncology Group German Association of Urologic Oncology Spanish Oncology Genito-Urinary Group Medical Research Council. Cisplatin Plus Gemcitabine With or Without Paclitaxel in Treating Patients With Stage IV Urinary Tract Cancer: NCT00022191, EORTC-30987 CAN-NCIC-BL7 CECOG-EORTC-30987 GAUO-EORTC-30987 GETUG-EORTC-30987 SOGUG-EORTC-30987 SWOG-30987 NCRI-CRUK-BA11 MRC-BA11. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022191 . Last Update : June 12, 2013	A2
21	NCT00022633	ClinicalTrials.gov, Southwest Oncology Group National Cancer Institute. S0028, Gemcitabine and Paclitaxel in Treating Patients With Advanced or Recurrent Cancer of the Urinary Tract: NCT00022633, CDR0000068837 S0028 U10CA032102. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022633 . Last Update : August 11, 2016	A2
22	NCT00028756	ClinicalTrials.gov, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC National Cancer Institute Groupe D'Etude des Tumeurs Uro-Genitales Institute of Cancer Research, United Kingdom NCIC Clinical Trials Group Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie. Comparison of Immediate and Delayed Adjuvant Chemotherapy in Treating Patients Who Have Undergone a Radical Cystectomy for Stage III or Stage IV Transitional Cell Carcinoma of the Bladder Urothelium: NCT00028756, EORTC 30994 EORTC-30994 CDR0000069130 CAN-NCIC-EORTC-30994 ACOSOG-EORTC-30994 NCRI-BLADDER-EORTC-30994 UKCCCR-EORTC-30994 FNCLCC-GETUG-EORTC-30994 N02CM62212 2005-003741-13. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028756 . Last Update : August 2, 2016	A1
23	NCT00028860	ClinicalTrials.gov, Tulane University Health Sciences Center National Cancer Institute. Combination Chemotherapy Following Surgery in Treating Patients With Urinary Tract Cancer: NCT00028860, TULCC-RM-002 CDR0000069142 AMGEN-TULCC-RM-002 BMS-TULCC-RM-002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028860 . Last Update : July 10, 2013	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
24	NCT00034593	ClinicalTrials.gov, Eli Lilly and Company. A Phase 2 Trial of ALIMTA (Pemetrexed) Plus Gemcitabine in Locally Advanced or Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium: NCT00034593, 4699 H3E-MC-JMEV. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00034593 . Last Update : July 19, 2006	A2
25	NCT00041106	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Gefitinib Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer: NCT00041106, NCI-2012-02818 CALGB-90102 CDR0000069443 U10CA031946. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00041106 . Last Update : June 5, 2013	A2
26	NCT00045630	ClinicalTrials.gov, Southwest Oncology Group National Cancer Institute. S0219, Combination Chemotherapy Followed By Observation or Surgery in Patients With Stage II or Stage III Cancer of the Urothelium: NCT00045630, CDR0000256921 S0219 U10CA032102. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045630 . Last Update : May 27, 2013	A2
27	NCT00053209	ClinicalTrials.gov, Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute. Pemetrexed Disodium and Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Cancer of the Urothelium: NCT00053209, CDR0000269302 ECOG-E4802. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053209 . Last Update : December 4, 2012	A2
28	NCT00054626	ClinicalTrials.gov, Fondazione C.N.R./Regione Toscana "G. Monasterio", Pisa, Italy National Cancer Institute. Cisplatin and Gemcitabine Compared With Observation in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Bladder Cancer: NCT00054626, CDR0000258426 ITNRC-CU02.00447ST/97 NCI-V02-1715. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054626 . Last Update : December 18, 2013	A2
29	NCT00055601	ClinicalTrials.gov, Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute Eastern Cooperative Oncology Group NRG Oncology. Combination Chemotherapy and Radiation Therapy With/Without Surgery In Patients With Stage II/III Bladder Cancer: NCT00055601, RTOG 0233 CDR0000258303 ECOG-R0233 NCI-2011-01578. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00055601 . Last Update : June 15, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
30	NCT00055835	ClinicalTrials.gov, Southwest Oncology Group National Cancer Institute. S0121, Neoadjuvant Carboplatin, Paclitaxel, and Gemcitabine Followed by Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Recurrent Carcinoma of the Urothelium: NCT00055835, CDR0000271309 S0121 U10CA032102. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00055835 . Last Update : January 31, 2013	A1
31	NCT00064077	ClinicalTrials.gov, Gynecologic Oncology Group National Cancer Institute. Comparison of Four Combination Chemotherapy Regimens Using Cisplatin in Treating Patients With Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cancer of the Cervix: NCT00064077, GOG-0204 NCI-2012-02540 CDR0000306463 U10CA027469. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064077 . Last Update : October 17, 2018	A1
32	NCT00068393	ClinicalTrials.gov, Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute. Doxorubicin and Gemcitabine in Treating Patients With Locally Recurrent or Metastatic Unresectable Renal Cell Carcinoma: NCT00068393, CDR0000322258 E8802 U10CA021115. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068393 . Last Update : January 10, 2013	A1
33	NCT00068549	ClinicalTrials.gov, Gynecologic Oncology Group National Cancer Institute. Radiation Therapy Plus Cisplatin and Gemcitabine in Treating Patients With Cervical Cancer: NCT00068549, GOG-9912 NCI-2012-02553 CDR0000327715 U10CA027469. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068549 . Last Update : December 25, 2014	A1
34	NCT00075504	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Triapine and Gemcitabine Hydrochloride in Gallbladder Cancer: NCT00075504, NCI-2012-03030 6254 U01CA062505 N01CM62204. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075504 . Last Update : September 28, 2015	A1
35	NCT00080795	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute. Neoadjuvant Ifosfamide, Doxorubicin, Gemcitabine, and Cisplatin in Treating Patients Who Are Undergoing Radical Cystectomy for Locally Advanced Carcinoma (Cancer) of the Urothelium: NCT00080795, CDR0000355361 MDA-ID-01317 ID01-317. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080795 . Last Update : October 22, 2012	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
36	NCT00082706	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute. Fluorouracil, Leucovorin, Gemcitabine, and Cisplatin in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Adenocarcinoma of the Urothelium or Urachal Remnant: NCT00082706, ID03-0111 P50CA091846 P30CA016672 MDA-ID-030111 CDR0000355828 NCI-2012-01305. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082706 . Last Update : November 7, 2017	A2
37	NCT00089024	ClinicalTrials.gov, University of Nebraska National Cancer Institute. Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer: NCT00089024, 035-04 P30CA036727 UNMC-03504. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089024 . Last Update : June 3, 2010	A1
38	NCT00089128	ClinicalTrials.gov, Medical University of South Carolina. Gemcitabine and Irinotecan in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer: NCT00089128, CDR0000378047 MUSC-100615 PHARMACIA-440EONCO020298 MUSC-HR-10212. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089128 . Last Update : July 12, 2018	A2
39	NCT00096993	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. A Study to Evaluate rhuMab 2C4 and Gemcitabine in Subjects With Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer: NCT00096993, TOC3258g. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096993 . Last Update : June 10, 2015	A1
40	NCT00101842	ClinicalTrials.gov, Eli Lilly and Company. Gemcitabine and Platinol Followed by Pemetrexed and Gemcitabine in Patients With Advanced or Metastatic Bladder Cancer: NCT00101842, 9439 H3E-US-S066. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101842 . Last Update : August 29, 2006	A2
41	NCT00114218	ClinicalTrials.gov, Gynecologic Oncology Group National Cancer Institute. Gemcitabine and Docetaxel in Treating Patients With Recurrent or Persistent Uterine Cancer: NCT00114218, GOG-0130E NCI-2012-02680 CDR0000434843 U10CA027469. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00114218 . Last Update : October 16, 2018	A1
42	NCT00127595	ClinicalTrials.gov, Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. Oxaliplatin With Gemcitabine in Patients With Carcinoma of the Urothelial Tract: NCT00127595, GEMOX. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00127595 . Last Update : August 24, 2005	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
43	NCT00136175	ClinicalTrials.gov, University of Michigan Cancer Center. Paclitaxel, Carboplatin and Gemcitabine in the Treatment of Patients With Advanced Transitional Cell Cancer of the Bladder: NCT00136175, UMCC 9910. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00136175 . Last Update : January 21, 2015	A2
44	NCT00146276	ClinicalTrials.gov, Association of Urologic Oncology Eli Lilly and Company. Adjuvant Versus Progression-Triggered Gemcitabine Monotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer: NCT00146276, B9E-MC-S062 AB 22/00. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00146276 . Last Update : September 27, 2006	A2
45	NCT00151034	ClinicalTrials.gov, University of Michigan Cancer Center Genentech, Inc. Trastuzumab (Herceptin), Paclitaxel, Carboplatin and Gemcitabine in Advanced Urothelial Cancer: NCT00151034, UMCC 9955. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151034 . Last Update : January 21, 2015	A2
46	NCT00173862	ClinicalTrials.gov, National Taiwan University Hospital. Gemcitabine and Ifosfamide As a Second-Line Systemic Chemotherapy for Cisplatin -Failed Advanced TCC: NCT00173862, 15511. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00173862 . Last Update : July 25, 2007	A1
47	NCT00191100	ClinicalTrials.gov, Eli Lilly and Company. Comparative Study of Gemcitabine, Cisplatin and Radiation Versus Cisplatin and Radiation in Cancer of the Cervix: NCT00191100, 4015 B9E-MC-JHQS. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191100 . Last Update : August 11, 2009	A1
48	NCT00191477	ClinicalTrials.gov, Eli Lilly and Company. Instillation of Gemcitabine in Patients With Superficial Bladder Cancer: NCT00191477, 6138 B9E-MC-S274. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191477 . Last Update : October 28, 2009	A2
49	NCT00191490	ClinicalTrials.gov, Eli Lilly and Company Aventis Pharmaceuticals. A Randomized Study Evaluating the Feasibility and Activity of Three Different Combination With Gemcitabine as First Line Therapy for Non Small Cell Lung Cancer: NCT00191490, 6549 B9E-IT-JHSC. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191490 . Last Update : January 26, 2007	A1
50	NCT00191607	ClinicalTrials.gov, Eli Lilly and Company. A Randomized Trial for Patients With Platinum Resistant Ovarian, Fallopian or Primary Peritoneal Cancer: NCT00191607, 6890 B9E-US-S301. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191607 . Last Update : January 26, 2007	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
51	NCT00191646	ClinicalTrials.gov, Eli Lilly and Company. An Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer Study for Patients That Have Not Received Prior Chemotherapy: NCT00191646, 6891 B9E-US-S302. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191646 . Last Update : March 4, 2011	A1
52	NCT00191711	ClinicalTrials.gov, Eli Lilly and Company. Intravesical Gemcitabine Instillation Followed by Transurethral Resection for the Treatment of Patients With Superficial Bladder Cancer at Low Risk: NCT00191711, 8332 B9E-MC-S346. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191711 . Last Update : January 26, 2007	A2
53	NCT00191971	ClinicalTrials.gov, Eli Lilly and Company. 2nd Line Gemcitabine Monotherapy for Transitional Cell Carcinoma of Urothelium (TCC) After CDDP Regimen: NCT00191971, 7994 B9E-JE-BL21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191971 . Last Update : November 6, 2007	A1
54	NCT00192049	ClinicalTrials.gov, Eli Lilly and Company. A Randomized Study Comparing Single Agent Gemcitabine Intravesical Therapy Versus Mitomycin C in Patients With Intermediate Risk Superficial Bladder Cancer: NCT00192049, 8048 B9E-MC-S344. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00192049 . Last Update : May 17, 2007	A2
55	NCT00227721	ClinicalTrials.gov, Robert Morris National Cancer Institute Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. Gemcitabine and Docetaxel in Treating Patients With Relapsed or Refractory Ovarian Epithelial or Peritoneal Cancer: NCT00227721, CDR0000445432 P30CA022453 WSU-C-2713. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00227721 . Last Update : March 27, 2017	A1
56	NCT00234039	ClinicalTrials.gov, Southwest Oncology Group National Cancer Institute. S0353, Gemcitabine in Treating Patients With Recurrent Bladder Cancer That Has Not Responded to Previous Bacillus Calmette-Guerin: NCT00234039, CDR0000446074 U10CA032102 S0353. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00234039 . Last Update : January 8, 2016	A2
57	NCT00234494	ClinicalTrials.gov, Christopher Sweeney, MBBS Genentech, Inc. Eli Lilly and Company Walther Cancer Institute Hoosier Cancer Research Network. Cisplatin, Gemcitabine and Bevacizumab in Combination for Metastatic Transitional Cell Cancer: NCT00234494, HOG GU04-75. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00234494 . Last Update : March 14, 2016	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
58	NCT00237575	ClinicalTrials.gov, University of Kentucky Bayer. Randomized Phase III Trial of Leukine® vs Neupogen® in Patients Receiving Cisplatin & Gemcitabine for Urothelial Cancer: NCT00237575, 04-GU-53B. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237575 . Last Update : May 23, 2012	A2
59	NCT00246974	ClinicalTrials.gov, AstraZeneca. Phase II Gemcitabine + Cisplatin +/- Iressa Bladder CCT: NCT00246974, 1839IL/0063 D7913L00063. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00246974 . Last Update : October 15, 2008	A2
60	NCT00268450	ClinicalTrials.gov, Medical University of South Carolina. Cisplatin, Bevacizumab, and Gemcitabine Followed by Surgery, Bevacizumab, and Paclitaxel in Treating Patients With Locally Advanced Nonmetastatic Bladder Cancer That Can Be Removed By Surgery: NCT00268450, CDR0000454937 MUSC-AVF-3312 MUSC-HR-15537 GENENTECH-AVF-3312 MUSC-CTO-100892. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268450 . Last Update : July 12, 2018	A2
61	NCT00310011	ClinicalTrials.gov, Wake Forest University Health Sciences National Cancer Institute. Gemcitabine, Paclitaxel, and Cisplatin in Treating Patients With Advanced Cancer of the Urothelium: NCT00310011, CCCWFU-88197 CDR0000466059 CCCWFU-BG98-217 AMGEN-CCCWFU-88197. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310011 . Last Update : August 10, 2018	A2
62	NCT00324805	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute Cancer and Leukemia Group B NCIC Clinical Trials Group North Central Cancer Treatment Group Southwest Oncology Group. Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Completely Resected Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer: NCT00324805, NCI-2009-00509 CDR0000475774 E1505 U10CA180820 U10CA021115. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324805 . Last Update : February 14, 2018	A1
63	NCT00388154	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center. Gemcitabine and Cisplatin for Advanced or Recurrent Endometrial Cancer: NCT00388154, 2003-0823. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00388154 . Last Update : November 13, 2014	A1
64	NCT00389155	ClinicalTrials.gov, Bristol-Myers Squibb. First-Line Treatment of Advanced Bladder Cancer Randomized vs. Gemcitabine ± Vinflunine in Patients Ineligible to Receive Cisplatin-Based Therapy: NCT00389155, CA183-002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00389155 . Last Update : December 7, 2015	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
65	NCT00400803	ClinicalTrials.gov, Masonic Cancer Center, University of Minnesota Eli Lilly and Company Genentech, Inc. Carboplatin and Gemcitabine With Bevacizumab Every 2 Weeks for Stage IIIb/IV Non-small Cell Lung Cancer: NCT00400803, 2007UC021 HHH2L06 AVF3982s B9E-US-X463. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00400803 . Last Update : December 28, 2017	A1
66	NCT00421096	ClinicalTrials.gov, Centre Oscar Lambret. Radiochemotherapy Followed by Adjuvant Chemotherapy Based on Gemcitabine in Uterine Cervical Cancer: NCT00421096, GEMCOL 0401. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00421096 . Last Update : July 24, 2012	A1
67	NCT00445601	ClinicalTrials.gov, Southwest Oncology Group National Cancer Institute. S0337, Gemcitabine After Surgery in Treating Patients With Newly Diagnosed or Recurrent Bladder Cancer: NCT00445601, CDR0000534235 S0337 U10CA032102. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445601 . Last Update : April 24, 2018	A2
68	NCT00461851	ClinicalTrials.gov, Yale University Bayer. Trial of Gemcitabine, Carboplatin, and Sorafenib in Chemotherapy-naïve Patients With Advanced/Metastatic Bladder Carcinoma: NCT00461851, 0609001823. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00461851 . Last Update : December 14, 2017	A2
69	NCT00478361	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute. Gemcitabine, Paclitaxel, Doxorubicin in Metastatic or Unresectable Bladder Cancer With Decreased Kidney Function: NCT00478361, 2005-0839 NCI-2009-00154 CDR0000544831 2U10CA045809-17. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00478361 . Last Update : June 22, 2015	A2
70	NCT00479128	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Millennium Pharmaceuticals, Inc. Bortezomib With Gemcitabine/Doxorubicin in Patients With Urothelial Cancer and Other Solid Tumors: NCT00479128, 2006-0014 NCI-2010-00596. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00479128 . Last Update : April 17, 2018	A2
71	NCT00490880	ClinicalTrials.gov, Eli Lilly and Company. Neoadjuvant Chemo (Gemcitabine and Cisplatin) With Radical Cystectomy or Radiotherapy in Patients With Bladder Cancer: NCT00490880, 8193 B9E-MC-S341. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00490880 . Last Update : June 25, 2007	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
72	NCT00491114	ClinicalTrials.gov, Eli Lilly and Company. Intravesical Chemotherapy Treatment of Superficial Bladder Cancer: NCT00491114, 8192 B9E-MC-S340. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00491114 . Last Update : June 25, 2007	A2
73	NCT00496301	ClinicalTrials.gov, Spanish Oncology Genito-Urinary Group. Clinical Trial on the Mixture of G, C and S in Treatment of Patients With RCC: NCT00496301, SOGUG-02-06. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00496301 . Last Update : January 14, 2009	A1
74	NCT00556621	ClinicalTrials.gov, Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle Groupe D'Etude des Tumeurs Uro-Genitales. Gemcitabine, Cisplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Bladder Cancer: NCT00556621, CDR0000574107 CLCC_GEMCIRAV INCA-RECF0285 GETUG-CLCC-GEMCIRAV. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00556621 . Last Update : July 30, 2015	A2
75	NCT00565851	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Carboplatin, Paclitaxel and Gemcitabine Hydrochloride With or Without Bevacizumab After Surgery in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Epithelial, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer: NCT00565851, NCI-2009-00587 CDR0000546714 GOG-0213 09-0205 U10CA180868 U10CA027469. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565851 . Last Update : September 13, 2018	A1
76	NCT00585689	ClinicalTrials.gov, University of Michigan Cancer Center Celgene Corporation. Neoadjuvant ABI-007, Carboplatin and Gemcitabine in Locally Advanced Bladder Cancer: NCT00585689, UMCC 2007.061 HUM 13486. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00585689 . Last Update : November 30, 2015	A1
77	NCT00588666	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Phase II Trial of Gemcitabine, Carboplatin, and Bevacizumab in Chemotherapy Naïve Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT00588666, 06-006. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00588666 . Last Update : January 22, 2016	A2
78	NCT00623064	ClinicalTrials.gov, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. Lapatinib, Cisplatin, Gemcitabine as First-Line Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer: NCT00623064, EORTC-30061 EUDRACT-2006-002976-16 GSK-EORTC-30061. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623064 . Last Update : July 1, 2014	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
79	NCT00625664	ClinicalTrials.gov, Sanofi. Larotaxel + Cisplatin Versus Gemcitabine + Cisplatin in First Line Treatment of Locally Advanced/Metastatic Urothelial Tract or Bladder Cancer: NCT00625664, EFC6668 EUDRACT: 2007-001943-23. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00625664 . Last Update : May 5, 2016	A2
80	NCT00627432	ClinicalTrials.gov, Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle National Cancer Institute. Gemcitabine With Or Without Oxaliplatin in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer: NCT00627432, CDR0000574179 CLCC-VESUNFIT RECF0368 SANOFI-AVENTIS-CLCC-VESUNFIT LILLY-CLCC-VESUNFIT. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00627432 . Last Update : October 7, 2010	A2
81	NCT00632827	ClinicalTrials.gov, University of California, San Francisco Eisai Inc. Washington University Early Recognition Center Wake Forest University Health Sciences University of Chicago University of North Carolina Roswell Park Cancer Institute Weill Medical College of Cornell University. Treatment of PTCL With Aggressive Induction Therapy Followed by Autologous SCT Using Denileukin Diftitox (Ontak): NCT00632827, UC-PTCL-ONTAK. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00632827 . Last Update : October 6, 2014	A1
82	NCT00635726	ClinicalTrials.gov, Hellenic Oncology Research Group University Hospital of Crete. Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin (MVAC) Followed by Gemcitabine Plus Cisplatin (GEM+CDDP) in Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer: NCT00635726, CT/07.16. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00635726 . Last Update : October 8, 2015	A2
83	NCT00645593	ClinicalTrials.gov, University of Michigan Cancer Center National Comprehensive Cancer Network Bristol-Myers Squibb ImClone LLC. Study of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Cetuximab in Urothelial Cancer: NCT00645593, UMCC 2007.097. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00645593 . Last Update : May 23, 2016	A2
84	NCT00696007	ClinicalTrials.gov, Lahey Clinic. Neoadjuvant Chemotherapy Plus Nephroureterectomy for Locally Advanced Upper Tract Transitional Cell Cancer: NCT00696007, 2008-039. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696007 . Last Update : February 17, 2012	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
85	NCT00696579	ClinicalTrials.gov, University Of Perugia. Bacillus of Calmette and Guerin (BCG) Versus Gemcitabine For Intravesical Therapy In High Risk Superficial Bladder Cancer: NCT00696579, EC_ML_003. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696579 . Last Update : June 12, 2008	A2
86	NCT00697905	ClinicalTrials.gov, Ministry of Health M. Combination of Gemcitabine and Carboplatin in Metastatic or Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: NCT00697905, CT 06-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697905 . Last Update : November 21, 2014	A1
87	NCT00714948	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Bayer. Gemcitabine and Split-dose Cisplatin (GC) Plus Sorafenib in Chemotherapy-naïve Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT00714948, 07-168. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00714948 . Last Update : November 16, 2015	A2
88	NCT00761241	ClinicalTrials.gov, Benaroya Research Institute Sanofi. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Gemcitabine/Docetaxel and Oxaliplatin Based Chemo/RT: NCT00761241, IRB07124 IST14087. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00761241 . Last Update : May 26, 2010	A1
89	NCT00777491	ClinicalTrials.gov, Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute. Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Bladder Cancer That Was Removed by Surgery: NCT00777491, RTOG 0712 CDR0000616858. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00777491 . Last Update : April 20, 2018	A1
90	NCT00789958	ClinicalTrials.gov, Southwest Oncology Group National Cancer Institute. S0809: Capecitabine, Gemcitabine, and RT in Patients w/Cholangiocarcinoma of the Gallbladder or Bile Duct: NCT00789958, S0809 U10CA032102 NCI-2009-00801. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789958 . Last Update : April 9, 2018	A1
91	NCT00818350	ClinicalTrials.gov, Campania Younger Oncologists Association. Activity Study of Sunitinib In Metastatic Pretreated Urothelial Cancer: NCT00818350, AGOC O1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818350 . Last Update : January 7, 2009	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
92	NCT00820898	ClinicalTrials.gov, Gynecologic Oncology Group National Cancer Institute. Gemcitabine in Treating Patients With Recurrent or Persistent Endometrial Cancer: NCT00820898, GOG-0129Q NCI-2009-01175 CDR0000631591 U10CA027469. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00820898 . Last Update : December 29, 2017	A1
93	NCT00821327	ClinicalTrials.gov, US Oncology Research Pfizer. Gemzar, Cisp, Sunitinib Urothelial Ca: NCT00821327, 06040 WS356467. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00821327 . Last Update : October 25, 2016	A2
94	NCT00847015	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Pfizer. Gemcitabine, Cisplatin, and Sunitinib (GC-S) as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer: NCT00847015, 08-159. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00847015 . Last Update : February 29, 2016	A1
95	NCT00859339	ClinicalTrials.gov, Noah Hahn, M.D. Pfizer Hoosier Cancer Research Network. Neoadjuvant Cisplatin, Gemcitabine, Sunitinib Malate + Radical Cystectomy for TCC: NCT00859339, HOG GU07-123. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00859339 . Last Update : April 14, 2016	A1
96	NCT00867347	ClinicalTrials.gov, Institute of Cancer Research, United Kingdom National Cancer Institute. Radiation Therapy or Surgery in Treating Patients Receiving Chemotherapy for Bladder Cancer: NCT00867347, CDR0000633526 ICR-SPARE ISRCTN61126465 EU-20907 ICR-CTSU/2006/10002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867347 . Last Update : July 12, 2011	A2
97	NCT00919061	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Bayer. Gemcitabine and Cisplatin Plus Sorafenib in Patients With Advanced Biliary Tract Carcinomas Naive to Systemic Therapy: NCT00919061, 09-029. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00919061 . Last Update : February 3, 2016	A1
98	NCT00942331	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Gemcitabine Hydrochloride and Cisplatin With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Advanced Urinary Tract Cancer: NCT00942331, NCI-2011-01952 CDR0000649174 CALGB-90601 U10CA180821 U10CA031946. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942331 . Last Update : September 13, 2018	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
99	NCT00995488	ClinicalTrials.gov, University of Michigan Cancer Center Celgene Corporation. Trial of Combination ABI-007, Carboplatin, and Gemcitabine for First Line Treatment of Advanced Urothelial Cancer: NCT00995488, 2009.025 HUM00029138. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995488 . Last Update : September 11, 2015	A2
100	NCT01000415	ClinicalTrials.gov, Thai Gynecologic Oncology Collaborative Group National Research Council of Thailand Clinical Research Collaborative Network. Comparing Study Between Concurrent Chemoradiation and New Combination Treatment in Cervical Cancer Patients: NCT01000415, TGOC-03 ECPSU-522231012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000415 . Last Update : June 24, 2010	A1
101	NCT01007552	ClinicalTrials.gov, Roswell Park Cancer Institute Genentech, Inc. A Study of Gemcitabine, Capecitabine and Bevacizumab to Treat Cancer of the Gall Bladder or Bile Ducts: NCT01007552, I 150509. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01007552 . Last Update : March 29, 2017	A1
102	NCT01012297	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Gemcitabine Hydrochloride and Docetaxel With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Advanced or Recurrent Uterine Leiomyosarcoma: NCT01012297, NCI-2010-01738 CDR0000659024 GOG-0250 U10CA027469. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012297 . Last Update : July 14, 2017	A1
103	NCT01013649	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Gemcitabine Hydrochloride With or Without Erlotinib Hydrochloride Followed by the Same Chemotherapy Regimen With or Without Radiation Therapy and Capecitabine or Fluorouracil in Treating Patients With Pancreatic Cancer That Has Been Removed by Surgery: NCT01013649, NCI-2011-01987 RTOG 0848 11-00773 CDR0000659092 RTOG-0848 U10CA180830 U10CA180868 U10CA021661. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01013649 . Last Update : October 2, 2018	A1
104	NCT01041781	ClinicalTrials.gov, Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute. Gemcitabine Hydrochloride or Pemetrexed Disodium and Carboplatin With or Without Celecoxib in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: NCT01041781, CALGB-30801 CDR0000662707. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01041781 . Last Update : July 23, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
105	NCT01063816	ClinicalTrials.gov, AbbVie AbbVie. A Study of ABT-888 in Combination With Carboplatin and Gemcitabine in Subjects With Advanced Solid Tumors: NCT01063816, M10-758. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01063816 . Last Update : November 21, 2017	A2
106	NCT01089088	ClinicalTrials.gov, Wales Cancer Trials Unit Cardiff University. Gemcitabine Hydrochloride, Cisplatin, and Sunitinib Malate as First-Line Therapy in Treating Patients With Locally Advanced And/or Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium: NCT01089088, CDR0000667764 WCTU-SUCCINCT ISRCTN54607216 EUDRACT-2007-007591-42 EU-21013 WCTU-SPON-416-07 CRUK-07/044. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089088 . Last Update : March 1, 2013	A2
107	NCT01090466	ClinicalTrials.gov, Cardiff University. Gemcitabine Hydrochloride, Cisplatin, and Temezirolimus as First-Line Therapy in Treating Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Transitional Cell Cancer of the Urothelium: NCT01090466, CDR0000667766 WCTU-TOTEM ISRCTN31546330 EUDRACT-2007-007615-82 EU-21014 WCTU-SPON-417-07 CRUK-08/015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090466 . Last Update : February 6, 2018	A2
108	NCT01104350	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Image-Guided Radiation Therapy for Bladder-Cancer Patients Undergoing Radiotherapy and Concurrent Gemcitabine Chemotherapy: NCT01104350, 10-031. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01104350 . Last Update : March 8, 2018	A2
109	NCT01118897	ClinicalTrials.gov, Tata Memorial Hospital. Tomotherapy in Locally Advanced Gallbladder and Pancreatic Cancers: NCT01118897, IRB 599. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118897 . Last Update : August 7, 2015	A1
110	NCT01126749	ClinicalTrials.gov, Eisai Inc. PharmaBio Development Inc. Eribulin Mesylate Administered in Combination With Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Alone as First-Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer: NCT01126749, E7389-702 2009-015915-42. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01126749 . Last Update : August 28, 2017	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
111	NCT01182168	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Novartis Pharmaceuticals. Gemcitabine and Split-Dose Cisplatin Plus Everolimus (RAD001) in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies: NCT01182168, 10-106. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01182168 . Last Update : March 31, 2016	A2
112	NCT01191892	ClinicalTrials.gov, Wales Cancer Trials Unit Cardiff University. Carboplatin and Gemcitabine Hydrochloride With or Without Vandetanib as First-Line Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Urinary Tract Cancer: NCT01191892, CDR0000684016 WCTU-TOUCAN ISRCTN-68146831 EUDRACT-2009-010140-33 EU-21066 CRUK-09/024 WCTU-SPON-672-09 ZENECA-WCTU-TOUCAN. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01191892 . Last Update : July 31, 2012	A1
113	NCT01215266	ClinicalTrials.gov, Association of Urologic Oncology University Hospital, Essen. Sorafenib in Urothelium Cancer of Bladder: NCT01215266, AB 31/05 RUTT 204 2005-006098-29. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215266 . Last Update : September 8, 2011	A2
114	NCT01222676	ClinicalTrials.gov, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano National Cancer Institute. Cisplatin, Gemcitabine Hydrochloride, and Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Transitional Cell Cancer of the Bladder: NCT01222676, ITA-MIL-IRCCS-INT-52/10 CDR0000686602 EUDRACT-2010-022653-41 EU-21077. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01222676 . Last Update : August 12, 2013	A2
115	NCT01257139	ClinicalTrials.gov, Rennes University Hospital. Trial Involving Subjects Over 70 Years of Age With Non Small-cell Lung Cancer of Stage IV and Comparing a "Classical" Strategy of Treatment Allocation, With an "Optimized" Strategy Allocating the Same Treatments: NCT01257139, EudraCT 2008-008372-13. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257139 . Last Update : April 3, 2015	A1
116	NCT01259063	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Novartis Pharmaceuticals New York University University of Hawaii. RAD001 and Intravesical Gemcitabine in BCG-Refractory Primary or Secondary Carcinoma In Situ of the Bladder: NCT01259063, 10-165. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01259063 . Last Update : March 13, 2018	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
117	NCT01261728	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Mayo Clinic Hartford Hospital. Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With High-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma: NCT01261728, 10-208. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261728 . Last Update : August 9, 2018	A1
118	NCT01282333	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Veliparib, Cisplatin, and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Advanced Biliary, Pancreatic, Urothelial, or Non-Small Cell Lung Cancer: NCT01282333, NCI-2011-02576 UPCI 10-037 CDR0000693751 PCI-10-037 U01CA099168. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282333 . Last Update : July 2, 2013	A2
119	NCT01296568	ClinicalTrials.gov, Eli Lilly and Company. C14 Study in Oncology Patients With Advanced and/or Metastatic Solid Tumors: NCT01296568, 13525 I2I-MC-JMMH. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296568 . Last Update : April 27, 2012	A2
120	NCT01308840	ClinicalTrials.gov, University of Rochester Amgen. Gemcitabine, Oxaliplatin and Panitumumab in Kras/B-raf Wild-Type Biliary Track and Gallbladder Cancer: NCT01308840, UGIH09067. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01308840 . Last Update : August 17, 2016	A1
121	NCT01324258	ClinicalTrials.gov, GlaxoSmithKline. Trial of GSK1120212 and GSK1120212 in Combination With GEM in Japanese Subjects With Solid Tumors: NCT01324258, 114784. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324258 . Last Update : November 13, 2017	A2
122	NCT01326871	ClinicalTrials.gov, Altor BioScience National Cancer Institute. A Study of ALT-801 in Combination With Cisplatin and Gemcitabine in Muscle Invasive or Metastatic Urothelial Cancer: NCT01326871, CA-ALT-801-01-10. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326871 . Last Update : April 13, 2016	A2
123	NCT01333137	ClinicalTrials.gov, Piramal Enterprises Limited. A Clinical Trial Comparing Gemcitabine and Carboplatin With and Without P276-00 in Subjects With Metastatic Triple Negative Breast Cancer, With a Run-in of Escalating Dose of P276-00 Added to Gemcitabine and Carboplatin: NCT01333137, P276-00/52/10. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333137 . Last Update : September 4, 2014	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
124	NCT01342172	ClinicalTrials.gov, Icahn School of Medicine at Mount Sinai Celgene Corporation. Gemcitabine, Cisplatin, Plus Lenalidomide as First-line Therapy for Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT01342172, GCO 10-1339. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01342172 . Last Update : December 15, 2014	A2
125	NCT01343121	ClinicalTrials.gov, The Christie NHS Foundation Trust University of Oxford. Measurement of Gemcitabine Metabolites in Blood and Urine as Predictors of Response to GemX Bladder Radiotherapy: NCT01343121, 10_DOG04_124. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01343121 . Last Update : January 27, 2016	A2
126	NCT01352962	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute National Institutes of Health Clinical Center. Gemcitabine, Carboplatin, and Lenalidomide for Treatment of Advanced/Metastatic Urothelial Cancer and Other Solid Tumors: NCT01352962, 110140 11-C-0140. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01352962 . Last Update : July 16, 2018	A2
127	NCT01374789	ClinicalTrials.gov, WiSP Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH Gesellschaft für Medizinische Innovation – Hamatologie und Onkologie mbH. PURO Panitumumab in Combination With Gemcitabine/Cisplatin in Advanced Urothelial Cancer: NCT01374789, WiSP_AG48 2009-015119-42 GMIHO-007/2008. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374789 . Last Update : June 3, 2015	A2
128	NCT01426126	ClinicalTrials.gov, Asan Medical Center Samsung Medical Center Kangdong Sacred Heart Hospital. Study of Genexol-PM in Patients With Advanced Urothelial Cancer Previously Treated With Gemcitabine and Platinum: NCT01426126, UOSG-AMC-0702. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426126 . Last Update : December 7, 2011	A2
129	NCT01438112	ClinicalTrials.gov, Cold Genesys, Inc. Efficacy Study of Recombinant Adenovirus for Non Muscle Invasive Bladder Cancer: NCT01438112, 12154. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01438112 . Last Update : July 28, 2016	A2
130	NCT01454089	ClinicalTrials.gov, Achieve Life Sciences PRA Health Sciences. A Phase 2 Study Comparing Chemotherapy in Combination With OGX-427 or Placebo in Patients With Bladder Cancer: NCT01454089, OGX-427-02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454089 . Last Update : October 7, 2016	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
131	NCT01470443	ClinicalTrials.gov, Samsung Medical Center. Study of GEMOX(Gemcitabine/Oxaliplatin) Versus XELOX(Xeloda/Oxaliplatin) in Advanced Biliary Tract Carcinoma: NCT01470443, 2011-05-070. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470443 . Last Update : February 17, 2017	A1
132	NCT01487915	ClinicalTrials.gov, Asan Medical Center. Gemcitabine-Carboplatin Versus Gemcitabine-Oxaliplatin in Cisplatin-unfit Urothelial Carcinoma: NCT01487915, UOSG-AMC-1001 KCSG-GU10-16. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487915 . Last Update : September 25, 2014	A5
133	NCT01490437	ClinicalTrials.gov, Asan Medical Center. Pemetrexed and Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma: NCT01490437, UOSG-AMC-0804. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490437 . Last Update : September 25, 2014	A2
134	NCT01495676	ClinicalTrials.gov, Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle. A Phase II Trial Evaluating an Organ-conserving Strategy by Radiochemotherapy for Muscle-infiltrative Bladder Cancer: NCT01495676, GETUG V04 2011-000408-17. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495676 . Last Update : August 14, 2017	A2
135	NCT01496534	ClinicalTrials.gov, Matthew Galsky Novartis Icahn School of Medicine at Mount Sinai. Phase Ib Study of Gemcitabine Plus Cisplatin or Carboplatin Plus Dovitinib in Patients With Advanced Solid Tumors: NCT01496534, GCO 11-0946. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496534 . Last Update : November 27, 2013	A2
136	NCT01524991	ClinicalTrials.gov, Hoosier Cancer Research Network Bristol-Myers Squibb. First-Line Gemcitabine, Cisplatin + Ipilimumab for Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT01524991, GU10-148. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524991 . Last Update : July 13, 2018	A2
137	NCT01529411	ClinicalTrials.gov, Spanish Oncology Genito-Urinary Group. Clinical Trial With Vinflunine as Maintenance Therapy in Metastatic Urothelial Cancer: NCT01529411, SOGUG2011/02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529411 . Last Update : December 18, 2014	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
138	NCT01533207	ClinicalTrials.gov, Gynecologic Oncology Group National Cancer Institute. Gemcitabine Hydrochloride and Docetaxel Followed by Doxorubicin Hydrochloride or Observation in Treating Patients With High-Risk Uterine Leiomyosarcoma Previously Removed by Surgery: NCT01533207, GOG-0277 NCI-2012-00249 CDR0000724874 IRCI 001 U10CA180868 U10CA027469. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533207 . Last Update : August 24, 2017	A1
139	NCT01554410	ClinicalTrials.gov, University of California SD. Intensity Modulated Radiation Therapy With Cisplatin and Gemcitabine to Treat Locally Advanced Cervical Carcinoma: NCT01554410, UCSD 100597. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01554410 . Last Update : December 3, 2014	A1
140	NCT01589094	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center University of North Carolina, Chapel Hill New York University. Neoadjuvant Dose Dense Gemcitabine and Cisplatin (DD GC) In Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer: NCT01589094, 12-071. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589094 . Last Update : August 15, 2018	A1
141	NCT01595061	ClinicalTrials.gov, Gynecologic Oncology Group National Cancer Institute. Radiation Therapy, Gemcitabine Hydrochloride, and Cisplatin in Treating Patients With Locally Advanced Squamous Cell Cancer of the Vulva: NCT01595061, GOG-0279 NCI-2012-01964 CDR0000732793 U10CA180868 U10CA027469. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01595061 . Last Update : May 10, 2018	A1
142	NCT01599013	ClinicalTrials.gov, Pierre Fabre Medicament. JAVLOR Association Study in CDDP-unfit Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma: Gemcitabine Versus Carboplatin: NCT01599013, L00070 IN 213 P1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599013 . Last Update : December 8, 2015	A2
143	NCT01611662	ClinicalTrials.gov, Fox Chase Cancer Center. Gemcitabine Hydrochloride and Cisplatin Before Surgery in Treating Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer: NCT01611662, ERP-GU-052 NCI-2012-00906 IRB#12-015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01611662 . Last Update : April 6, 2017	A1
144	NCT01621854	ClinicalTrials.gov, Imperial College London Nucana. NUC-1031 in Patients With Advanced Solid Tumours: NCT01621854, PRO-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621854 . Last Update : August 27, 2015	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
145	NCT01622660	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center GlaxoSmithKline. Gemcitabine and Pazopanib in Chemotherapy Naïve Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma Ineligible for Cisplatin-based Chemotherapy: NCT01622660, 11-191. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622660 . Last Update : August 22, 2017	A2
146	NCT01625260	ClinicalTrials.gov, Altor BioScience James and Esther King Biomedical Research Program. A Study of ALT-801 in Patients With Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Failure Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: NCT01625260, CA-ALT-801-01-12. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625260 . Last Update : January 24, 2017	A2
147	NCT01627197	ClinicalTrials.gov, Sun Yat-sen University. Adjuvant Intraarterial Chemotherapy Following Surgery to Treat Locally Advanced Bladder Cancer: NCT01627197, 2012009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01627197 . Last Update : October 16, 2017	A1
148	NCT01639521	ClinicalTrials.gov, University of Southern California National Cancer Institute. Gemcitabine Hydrochloride and Cisplatin or High-Dose Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin Hydrochloride, and Cisplatin in Treating Patients With Urothelial Cancer: NCT01639521, 4B-10-5 NCI-2012-00961. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639521 . Last Update : January 29, 2014	A2
149	NCT01643499	ClinicalTrials.gov, University of Chicago National Cancer Institute. Genotype-guided Dosing of mFOLFIRINOX Chemotherapy in Patients With Previously Untreated Advanced Gastrointestinal Malignancies: NCT01643499, 12-0033 NCI-2012-00585. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01643499 . Last Update : March 12, 2018	A1
150	NCT01663285	ClinicalTrials.gov, University of Michigan Cancer Center. Clinical Trial Of Neoadjuvant Chemotherapy (NAC)In Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC): NCT01663285, UMCC 2012.038 HUM00062285. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01663285 . Last Update : December 3, 2015	A1
151	NCT01697306	ClinicalTrials.gov, Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista University of Turin, Italy Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf University of Eastern Piedmont. The Impact of Intravesical Gemcitabine and 1/3 Dose Bacillus Calmette-Guerin on the Quality of Life in Superficial Bladder Cancer: NCT01697306, CE 70/06. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697306 . Last Update : October 2, 2012	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
152	NCT01734798	ClinicalTrials.gov, Cairo University. Adjuvant Post-radical Cystectomy Treatment for Bladder Cancer: NCT01734798, Bladder-02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734798 . Last Update : November 28, 2012	A1
153	NCT01801644	ClinicalTrials.gov, Barmherzige Brüder Vienna. Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Bladder Cancer: NCT01801644, Bladder Cancer-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01801644 . Last Update : March 1, 2013	A1
154	NCT01812369	ClinicalTrials.gov, University Hospital R. Perioperative Chemotherapy for Patients With Locally Advanced Bladder Cancer: NCT01812369, 2011/119/HP. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812369 . Last Update : December 7, 2016	A1
155	NCT01821612	ClinicalTrials.gov, Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute. Chemotherapy and Radiation Therapy Before Surgery Followed by Gemcitabine in Treating Patients With Pancreatic Cancer: NCT01821612, A021101 U10CA031946. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01821612 . Last Update : September 3, 2018	A1
156	NCT01828736	ClinicalTrials.gov, Association Pour La Recherche des Thérapeutiques Innovantes en Cancérologie Roche Pharma AG. Efficacy of Combination of Trastuzumab to Gemcitabine - Platinum Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT01828736, CVH-CT 02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828736 . Last Update : February 6, 2017	A1
157	NCT01862315	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Ohio State University University of Texas Washington University School of Medicine. Hepatic Arterial Infusion (HAI) With Floxuridine (FUDR) and Dexamethasone (Dex) Combined With Systemic Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma (ICC): NCT01862315, 13-066. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01862315 . Last Update : June 4, 2018	A1
158	NCT01881230	ClinicalTrials.gov, Celgene. 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 Cancer): NCT01881230, ABI-007-MBC-001 2013-000113-20. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01881230 . Last Update : April 3, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
159	NCT01916109	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Amgen. Study of Gemcitabine, Carboplatin, and Panitumumab (GCaP) as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer: NCT01916109, 10-103. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01916109 . Last Update : February 12, 2016	A1
160	NCT01921790	ClinicalTrials.gov, Sun Yat-sen University Hoffmann-La Roche Eli Lilly and Company. Avastin+ GemAOD As First-Line Treatment in NK/T Cell Lymphoma: NCT01921790, B2013-017-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01921790 . Last Update : August 22, 2013	A1
161	NCT01924260	ClinicalTrials.gov, University of California, Davis National Cancer Institute Takeda. Alisertib and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Solid Tumors or Pancreatic Cancer: NCT01924260, 457403 UCDCC#240 P30CA093373 X14020 NCI-2013-01388. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924260 . Last Update : March 2, 2018	A2
162	NCT01929941	ClinicalTrials.gov, Incyte Corporation. An Open-Label Study of a Novel JAK-inhibitor, INCB047986, Given in Patients With Advanced Malignancies: NCT01929941, INCB 47986-103. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929941 . Last Update : January 17, 2018	A2
163	NCT01938573	ClinicalTrials.gov, University of Washington National Cancer Institute. Sirolimus, Cisplatin, and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Bladder Cancer: NCT01938573, 8027 NCI-2013-01614 P30CA015704. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938573 . Last Update : October 20, 2017	A2
164	NCT01964430	ClinicalTrials.gov, Celgene. Nab-paclitaxel and Gemcitabine vs Gemcitabine Alone as Adjuvant Therapy for Patients With Resected Pancreatic Cancer (the "Apact" Study): NCT01964430, ABI-007-PANC-003 2013-003398-91. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01964430 . Last Update : October 17, 2018	A1
165	NCT01991158	ClinicalTrials.gov, Sun Yat-sen University Eli Lilly and Company. GAD-M Regimen As First-Line Treatment in Untreated Extranodal NK/T Cell Lymphoma: NCT01991158, B2013-030-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01991158 . Last Update : June 14, 2016	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
166	NCT01993979	ClinicalTrials.gov, Institute of Cancer Research, United Kingdom Cancer Research UK. A Phase III Randomised Trial of Peri-Operative Chemotherapy Versus Surveillance in Upper Tract Urothelial Cancer (POUT): NCT01993979, ICR-CTSU/2011/10031 2011-002577-33 ISRCTN98387754 CRUK/11/027 11/NW/0782. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993979 . Last Update : February 15, 2018	A1
167	NCT02006667	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Herceptin (Trastuzumab) Combination Therapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer: NCT02006667, ML17600. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006667 . Last Update : February 11, 2015	A2
168	NCT02030574	ClinicalTrials.gov, Brown University Lifespan. Neoadjuvant Gemcitabine and Fractionated, Weekly Cisplatin For Muscle Invasive Bladder Cancer and Patients Not Candidates For High Dose Cisplatin: NCT02030574, BrUOG 300. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030574 . Last Update : August 24, 2016	A1
169	NCT02071537	ClinicalTrials.gov, University of Cincinnati. Chloroquine in Combination With Carboplatin/Gemcitabine in Advanced Solid Tumors: NCT02071537, UCCI-EXP-13-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071537 . Last Update : August 23, 2017	A2
170	NCT02074189	ClinicalTrials.gov, Southwest Hospital C. Adjuvant Chemotherapy Following Radical Cystectomy to Treat Locally Advanced Bladder Cancer: NCT02074189, 2012XLC02-1 2012XLC02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074189 . Last Update : February 28, 2014	A1
171	NCT02074241	ClinicalTrials.gov, Southwest Hospital C. Molecular Markers of Chemosensitivity for Bladder Cancer: NCT02074241, 2012XLC02-2 2012XLC02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074241 . Last Update : February 28, 2014	A1
172	NCT02082522	ClinicalTrials.gov, Concordia Laboratories Inc. Efficacy and Safety Study of PDT Using Photofrin in Unresectable Advanced Perihilar Cholangiocarcinoma (OPUS): NCT02082522, PIN-PHO1201. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082522 . Last Update : December 20, 2017	A1
173	NCT02109328	ClinicalTrials.gov, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano. Alisertib in Chemotherapy-pretreated Urothelial Cancer: NCT02109328, UC-Aurora_INT01 2014-000557-36. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109328 . Last Update : April 9, 2014	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
174	NCT02135042	ClinicalTrials.gov, NRG Oncology National Cancer Institute. Individualized Treatment in Treating Patients With Stage II-IVB Nasopharyngeal Cancer Based on EBV DNA: NCT02135042, NRG-HN001 NCI-2014-00635 RTOG-1305 U10CA180868 U10CA021661. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135042 . Last Update : August 15, 2018	A1
175	NCT02145390	ClinicalTrials.gov, University of Miami. Chemoradiation for Bladder Preservation After Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy: NCT02145390, 20130896. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145390 . Last Update : August 28, 2018	A1
176	NCT02170090	ClinicalTrials.gov, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Deutsche Krebshilfe e.V., Bonn medac GmbH Cancer Research UK Australasian Gastro-Intestinal Trials Group Dutch Hepatocellular & Cholangiocarcinoma Group. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Cisplatin Compared to Standard of Care After Curative Intent Resection of Biliary Tract Cancer: NCT02170090, ACTICCA-1 2012-005078-70 ACTRN12615001283561. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170090 . Last Update : June 25, 2018	A1
177	NCT02177695	ClinicalTrials.gov, Southwest Oncology Group National Cancer Institute. S1314, Co-expression Extrapolation (COXEN) Program to Predict Chemotherapy Response in Patients With Bladder Cancer: NCT02177695, S1314 NCI-2014-00850 U10CA180888. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02177695 . Last Update : July 16, 2018	A1
178	NCT02178241	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Gemcitabine Hydrochloride and Eribulin Mesylate in Treating Patients With Bladder Cancer That is Advanced or Cannot Be Removed by Surgery: NCT02178241, NCI-2014-01294 P9653_A02PAMDRE VW01 PHII-130 9653 N01CM00038 P30CA093373. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178241 . Last Update : September 12, 2018	A2
179	NCT02202772	ClinicalTrials.gov, James M. McKiernan Sanofi Columbia University. Intravesical Cabazitaxel, Gemcitabine, and Cisplatin (CGC) in the Treatment Urothelial Carcinoma of the Bladder: NCT02202772, AAAM8506. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202772 . Last Update : June 28, 2018	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
180	NCT02213744	ClinicalTrials.gov, Merrimack Pharmaceuticals. MM-302 Plus Trastuzumab vs. Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab in HER2-Positive Locally Advanced/Metastatic Breast Cancer Patients: NCT02213744, MM-302-02-02-03. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213744 . Last Update : January 6, 2017	A1
181	NCT02240017	ClinicalTrials.gov, Institut Claudius Regaud. A Study Evaluating Chemotherapy With Fractionated Cisplatin/Gemcitabine Versus Carboplatin/Gemcitabine in the Treatment of Advanced or Metastatic Urothelial Cancer With Impaired Renal Function: NCT02240017, 13 URO 02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02240017 . Last Update : March 5, 2018	A5
182	NCT02240238	ClinicalTrials.gov, NanoCarrier Co., Ltd. Combination Therapy With NC-6004 and Gemcitabine in Advanced Solid Tumors or Non-Small Cell Lung, Biliary and Bladder Cancer: NCT02240238, NC-6004-004A. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02240238 . Last Update : May 14, 2018	A2
183	NCT02299999	ClinicalTrials.gov, UNICANCER Fondation ARC AstraZeneca. SAFIR02_Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer: NCT02299999, UC-0105/1304 2013-001652-36. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299999 . Last Update : October 1, 2018	A1
184	NCT02300610	ClinicalTrials.gov, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. Enzalutamide in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Bladder Cancer: NCT02300610, MCC-17924. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300610 . Last Update : January 11, 2018	A2
185	NCT02301143	ClinicalTrials.gov, Celgene. Phase 2 Nab® -Paclitaxel (Abraxane®) Plus Gemcitabine in Subjects With Locally Advanced Pancreatic Cancer (LAPC): NCT02301143, ABI-007-PANC-007. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301143 . Last Update : July 3, 2018	A1
186	NCT02309177	ClinicalTrials.gov, Celgene. Safety Study of Nivolumab 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 Recurrent Metastatic Breast Cancer: NCT02309177, ABI-007-ST-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02309177 . Last Update : June 27, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
187	NCT02309658	ClinicalTrials.gov, Professor Fernando Figueira Integral Medicine Institute Instituto Nacional de Cancer, Brazil. Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer Patients: NCT02309658, U1111-1156-1640. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02309658 . Last Update : October 16, 2015	A1
188	NCT02341456	ClinicalTrials.gov, AstraZeneca. Phase Ib Study AZD1775 in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Adult Asian Patients With Solid Tumours: NCT02341456, D6011C00003. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02341456 . Last Update : November 13, 2017	A2
189	NCT02363751	ClinicalTrials.gov, Unicancer. Study of Gemcitabine+Platinum Salt+Bevacizumab Combination for Metastatic Collecting Duct Carcinoma (GETUG-AFU 24): NCT02363751, UC-0160/1210. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02363751 . Last Update : November 6, 2017	A2
190	NCT02364713	ClinicalTrials.gov, Mayo Clinic National Cancer Institute. MV-NIS or Investigator's Choice Chemotherapy in Treating Patients With Ovarian, Fallopian, or Peritoneal Cancer: NCT02364713, MC1365 NCI-2015-00133 P30CA015083. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02364713 . Last Update : April 30, 2018	A1
191	NCT02365766	ClinicalTrials.gov, Christopher Hoimes, M.D. Hoosier Cancer Research Network Merck Sharp & Dohme Corp. Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine Therapy in Cis-eligible/Ineligible UC Subjects: NCT02365766, HCRN GU14-188. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365766 . Last Update : February 8, 2018	A1
192	NCT02393248	ClinicalTrials.gov, Incyte Corporation. Open-Label, Dose-Escalation Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101): NCT02393248, INCB 54828-101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248 . Last Update : October 15, 2018	A2
193	NCT02409355	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With Gemcitabine Plus (+) Cisplatin or Carboplatin for PD-L1-Selected Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower111): NCT02409355, GO29432 2014-003106-33. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409355 . Last Update : October 2, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
194	NCT02412670	ClinicalTrials.gov, ECOG-ACRIN Cancer Research Group National Cancer Institute Eastern Cooperative Oncology Group. Chemotherapy Before Surgery in Treating Patients With High Grade Upper Urinary Tract Cancer: NCT02412670, EA8141 NCI-2014-02267 U10CA180820. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412670 . Last Update : July 26, 2018	A1
195	NCT02420847	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center Millennium Pharmaceuticals, Inc. A Two-Dimensional Dose-Finding Study of Ixazomib in Combination With Gemcitabine and Doxorubicin, Followed by a Phase II Extension to Assess the Efficacy of This Combination in Metastatic, Surgically Unresectable Urothelial Cancer: NCT02420847, 2014-0661 NCI-2015-00682. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420847 . Last Update : July 20, 2018	A2
196	NCT02437370	ClinicalTrials.gov, University of California, Davis Merck Sharp & Dohme Corp. Pembrolizumab and Docetaxel or Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients Urothelial Cancer: NCT02437370, 723260 UCDCC#252 51521 NCI-2015-00426. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437370 . Last Update : July 4, 2018	A2
197	NCT02446600	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute AstraZeneca. Olaparib or Cediranib Maleate and Olaparib Compared With Standard Platinum-Based Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer: NCT02446600, NCI-2015-00606 NRG-GY004 s16-01480 U10CA180868. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446600 . Last Update : October 2, 2018	A1
198	NCT02486718	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer [IMpower010]: NCT02486718, GO29527 2014-003205-15. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486718 . Last Update : October 10, 2018	A1
199	NCT02487277	ClinicalTrials.gov, Andrew Ko University of California, San Francisco. PEGPH20, Gemcitabine and Nab-Paclitaxel for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: NCT02487277, 144515. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487277 . Last Update : June 14, 2017	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
200	NCT02492711	ClinicalTrials.gov, MacroGenics. Margetuximab Plus Chemotherapy vs Trastuzumab Plus Chemotherapy in the Treatment of HER2+ Metastatic Breast Cancer: NCT02492711, CP-MGAH22-04. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492711 . Last Update : October 10, 2018	A1
201	NCT02514031	ClinicalTrials.gov, University of Texas Southwestern Medical Center. ARQ-761 Treatment With Gemcitabine/Nab-Paclitaxel Chemotherapy In Pancreatic Cancer: NCT02514031, STU 052015-024. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514031 . Last Update : October 12, 2018	A1
202	NCT02516241	ClinicalTrials.gov, AstraZeneca. Study of MEDI4736 (Durvalumab) With or Without Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Urothelial Cancer: NCT02516241, D419BC00001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516241 . Last Update : October 11, 2018	A5
203	NCT02560038	ClinicalTrials.gov, The University of Texas Health Science Center H. Trial of Paclitaxel Plus Gemcitabine and Cisplatin in Bladder Cancer: NCT02560038, GU-13-102 HSC-MS-13-0864. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560038 . Last Update : October 10, 2018	A2
204	NCT02562716	ClinicalTrials.gov, Southwest Oncology Group National Cancer Institute. S1505: Combination Chemotherapy or Gemcitabine Hydrochloride and Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation Before Surgery in Treating Patients With Pancreatic Cancer That Can Be Removed by Surgery: NCT02562716, S1505 NCI-2015-01236 U10CA180888. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562716 . Last Update : April 10, 2018	A1
205	NCT02567409	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Cisplatin and Gemcitabine Hydrochloride With or Without ATR Kinase Inhibitor M6620 in Treating Patients With Metastatic Urothelial Cancer: NCT02567409, NCI-2015-01642 PHII-135 9947 N01CM00038 UM1CA186690 UM1CA186717. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567409 . Last Update : October 8, 2018	A2
206	NCT02595892	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute. Gemcitabine Hydrochloride Alone or With M6620 in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer: NCT02595892, NCI-2015-01910 16-724 9944 UM1CA186709. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595892 . Last Update : August 3, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
207	NCT02621151	ClinicalTrials.gov, New York University School of Medicine Merck Sharp & Dohme Corp. Pembrolizumab (MK3475), Gemcitabine, and Concurrent Hypofractionated Radiation Therapy for Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder: NCT02621151, 15-00220. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621151 . Last Update : November 21, 2017	A2
208	NCT02631590	ClinicalTrials.gov, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Bayer. Copanlisib (BAY 80-6946) in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Cholangiocarcinoma: NCT02631590, MCC-18435. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631590 . Last Update : October 3, 2018	A1
209	NCT02665039	ClinicalTrials.gov, Dr Anders Ullén Karolinska University Hospital. A Trial With Vinflunine in Patients With Metastatic Bladder Cancer and Impaired Renal Function: NCT02665039, NUCOG I. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665039 . Last Update : March 8, 2018	A5
210	NCT02690558	ClinicalTrials.gov, UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center Merck Sharp & Dohme Corp. Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy: NCT02690558, LCCC 1520. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690558 . Last Update : April 11, 2018	A2
211	NCT02695771	ClinicalTrials.gov, Spectrum Health Hospitals. The Bladder Instillation Comparison Study: NCT02695771, Version 4 Date: 04.08.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695771 . Last Update : April 10, 2017	A2
212	NCT02716896	ClinicalTrials.gov, The University of Texas Health Science Center at San Antonio. Radical Cystectomy Compared With Chemoradiation for Muscle Invasive Bladder Cancer: NCT02716896, HSC2015-620H. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716896 . Last Update : August 8, 2018	A2
213	NCT02716961	ClinicalTrials.gov, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. Transurethral Resection of Bladder Tumor (TURBT) Combined With Adjuvant Intravenous GC Chemotherapy for Non-muscle-invasive Bladder Cancer: NCT02716961, 2015-SR-193. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716961 . Last Update : March 24, 2016	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
214	NCT02720367	ClinicalTrials.gov, Taris Biomedical LLC. Safety and Tolerability of TAR-200 mg in Subjects With Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: NCT02720367, TAR-200-102 2016-000099-66. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02720367 . Last Update : April 23, 2018	A2
215	NCT02722538	ClinicalTrials.gov, Taris Biomedical LLC. Safety and Tolerability of GemRIS 225 mg in Subjects With Muscle-Invasive Bladder Cancer: NCT02722538, TAR-200-101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722538 . Last Update : March 8, 2018	A2
216	NCT02723838	ClinicalTrials.gov, Oncolytics Biotech. Study of Intratumoral REOLYSIN® in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy in Muscle-invasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: NCT02723838, REO 023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723838 . Last Update : March 7, 2017	A1
217	NCT02788201	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute National Institutes of Health Clinical Center. Genomic Based Assignment of Therapy in Advanced Urothelial Carcinoma: NCT02788201, 160121 16-C-0121. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788201 . Last Update : August 9, 2018	A1
218	NCT02797977	ClinicalTrials.gov, Sierra Oncology, Inc. A Phase 1/2 Trial of SRA737 in Combination With Gemcitabine Plus Cisplatin or Gemcitabine Alone in Subjects With Advanced Cancer: NCT02797977, SRA737-02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797977 . Last Update : July 25, 2018	A2
219	NCT02807636	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT02807636, WO30070 2016-000250-35. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807636 . Last Update : August 28, 2018	A5
220	NCT02853305	ClinicalTrials.gov, Merck Sharp & Dohme Corp. Study of Pembrolizumab With or Without Platinum-based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Urothelial Carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361): NCT02853305, 3475-361 2015-005731-41 163458 MK-3475-361. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853305 . Last Update : June 8, 2018	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
221	NCT02867865	ClinicalTrials.gov, Tata Memorial Hospital. Perioperative Therapy Preoperative Chemotherapy Versus Chemoradiotherapy in Locally Advanced Gall Bladder Cancers: NCT02867865, 1652. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867865 . Last Update : August 16, 2016	A1
222	NCT02876861	ClinicalTrials.gov, Xiangya Hospital of Central South University Central South University The Third Xiangya Hospital of Central South University Hunan Cancer Hospital Hunan Provincial People's Hospital. Neoadjuvant Chemotherapy Versus Surgery Alone in Patients With High-Grade UTUC: NCT02876861, XYURO001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876861 . Last Update : May 17, 2018	A1
223	NCT02885974	ClinicalTrials.gov, Baylor College of Medicine. Celecoxib With Chemotherapy in Localized, Muscle-Invasive Bladder Cancer: NCT02885974, H-36486. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02885974 . Last Update : August 16, 2018	A2
224	NCT02887248	ClinicalTrials.gov, SCRI Development Innovations, LLC Celgene. Nab-paclitaxel Plus Gemcitabine as First-line Therapy for Cisplatin-ineligible or Cisplatin-incurable Advanced Urothelial Carcinoma: NCT02887248, SCRI GU 124. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02887248 . Last Update : February 28, 2018	A2
225	NCT02910882	ClinicalTrials.gov, Scripps Health. PEGPH20 Plus Gemcitabine With Radiotherapy in Patients With Localized, Unresectable Pancreatic Cancer: NCT02910882, PEGPH20-GEM-XRT. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910882 . Last Update : December 19, 2017	A1
226	NCT02919878	ClinicalTrials.gov, King Faisal Specialist Hospital & Research Center. Neo-adjuvant Chemoradiotherapy Using Infusional Gemcitabine Followed by Surgery for Locally Advanced Rectal Cancer: NCT02919878, 2141-124. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919878 . Last Update : August 13, 2018	A1
227	NCT02944357	ClinicalTrials.gov, Mayo Clinic National Cancer Institute. Gemcitabine Hydrochloride, Cisplatin, and AGS-003-BLD in Treating Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Surgery: NCT02944357, MC1452 NCI-2016-01517 P30CA015083. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02944357 . Last Update : November 17, 2017	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
228	NCT02969083	ClinicalTrials.gov, The European Uro-Oncology Group Centre for Human Drug Research, Netherlands. Feasibility of Neo-adjuvant Versus Adjuvant Chemotherapy in Upper Tract Urothelial Carcinoma: NCT02969083, EudraCT 2016-004017-27. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02969083 . Last Update : June 1, 2018	A1
229	NCT02978716	ClinicalTrials.gov, G1 Therapeutics, Inc. Trilaciclib (G1T28), a CDK 4/6 Inhibitor, in Combination With Gemcitabine and Carboplatin in Metastatic Triple Negative Breast Cancer (mTNBC): NCT02978716, G1T28-04 2016-004466-26. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978716 . Last Update : May 25, 2018	A1
230	NCT02989584	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Genentech, Inc. A Phase II Study of Atezolizumab in Combination With Cisplatin + Gemcitabine Before Surgery to Remove the Bladder Cancer: NCT02989584, 16-1428. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02989584 . Last Update : September 18, 2018	A2
231	NCT02993731	ClinicalTrials.gov, Boston Biomedical I. A Study of Napabucasin Plus Nab-Paclitaxel With Gemcitabine in Adult Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: NCT02993731, CanStem111P. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993731 . Last Update : October 16, 2018	A1
232	NCT03027284	ClinicalTrials.gov, Eli Lilly and Company. A Study of Merestinib (LY2801653) in Japanese Participants With Advanced or Metastatic Cancer: NCT03027284, 16330 I3O-JE-JSBG. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03027284 . Last Update : October 2, 2018	A2
233	NCT03036098	ClinicalTrials.gov, Bristol-Myers Squibb Ono Pharmaceutical Co. Ltd. Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab or Standard of Care Chemotherapy Compared to the Standard of Care Chemotherapy Alone in Treatment of Patients With Untreated Inoperable or Metastatic Urothelial Cancer: NCT03036098, CA209-901 2016-003881-14. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036098 . Last Update : October 9, 2018	A5
234	NCT03049410	ClinicalTrials.gov, University College L. Trial to Compare Robotically Assisted Radical Cystectomy With Open Radical Cystectomy: NCT03049410, 16/0584. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049410 . Last Update : October 15, 2018	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
235	NCT03051373	ClinicalTrials.gov, Chinese PLA General Hospital. Phase 2 Trial of Nab-paclitaxel Plus S-1 vs Gemcitabine Plus Cisplatin as 1-line Chemotherapy of Patients With Local Advanced and/or Metastatic Transitional Cell Carcinoma of Urothelial Tract: NCT03051373, BY-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051373 . Last Update : February 13, 2017	A2
236	NCT03061630	ClinicalTrials.gov, Samsung Medical Center. A Prospective Study of Neoadjuvant Chemotherapy With Gemcitabine/Platinum in Muscle-Invasive or Locally-Advanced Urothelial Carcinoma of Bladder: NCT03061630, 2017-01-006. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061630 . Last Update : April 27, 2017	A1
237	NCT03062059	ClinicalTrials.gov, National Cancer Center, Korea Samsung Medical Center Asan Medical Center Seoul National University Hospital Korea University Anam Hospital Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp. The Effectiveness and Safety of Intravesical Gemcitabine Instillation to Prevent Intravesical Recurrence: NCT03062059, InstiGem. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03062059 . Last Update : September 18, 2017	A2
238	NCT03072238	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Ipatasertib Plus Abiraterone Plus Prednisone/Prednisolone, Relative to Placebo Plus Abiraterone Plus Prednisone/Prednisolone in Adult Male Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: NCT03072238, CO39303. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03072238 . Last Update : September 24, 2018	A1
239	NCT03076372	ClinicalTrials.gov, Merrimack Pharmaceuticals. A Study Evaluating MM-310 in Patients With Solid Tumors: NCT03076372, MM-310-01-01-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076372 . Last Update : February 27, 2018	A2
240	NCT03085914	ClinicalTrials.gov, Incyte Corporation. A Study of Epcadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723): NCT03085914, 24360-207 / ECHO-207 2016-004678-16. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085914 . Last Update : July 6, 2018	A2
241	NCT03093909	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center James B. and Lois R. Archer Charitable Foundation Gateway for Cancer Research. Study of Aerosol Gemcitabine in Patients With Solid Tumors and Pulmonary Metastases: NCT03093909, 2015-0720 G-16-300. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093909 . Last Update : January 4, 2018	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
242	NCT03093922	ClinicalTrials.gov, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Ohio State University University of Chicago Genentech, Inc. Targos. A Study of Two Dosing Schedules of Atezolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment for Metastatic Bladder Cancer: NCT03093922, 16-1621. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093922 . Last Update : June 27, 2018	A2
243	NCT03101566	ClinicalTrials.gov, University of Michigan Cancer Center. Study of Nivolumab in Combination With Gemcitabine/Cisplatin or Ipilimumab for Patients With Advanced Unresectable Biliary Tract Cancer: NCT03101566, UMCC 2017.026 HUM00126271. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101566 . Last Update : August 21, 2018	A1
244	NCT03101995	ClinicalTrials.gov, National Institute of Cancerología Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran. Assessment of Gemcitabine as Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Carcinoma of Cervix and Renal Disease: NCT03101995, NationalIC INCAN. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101995 . Last Update : March 30, 2018	A1
245	NCT03137771	ClinicalTrials.gov, NRG Oncology National Cancer Institute. Maintenance Chemotherapy With or Without Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer: NCT03137771, NRG-LU002 NCI-2016-00849 U10CA180868. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03137771 . Last Update : August 15, 2018	A1
246	NCT03178552	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03178552, BO29554 2017-000076-28. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178552 . Last Update : August 6, 2018	A1
247	NCT03184870	ClinicalTrials.gov, Bristol-Myers Squibb. A Study of BMS-813160 in Combination With Chemotherapy or Nivolumab in Patients With Advanced Solid Tumors: NCT03184870, CV202-103 2017-001725-40. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184870 . Last Update : October 4, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
248	NCT03267940	ClinicalTrials.gov, Halozyme Therapeutics. Study of PEGPH20 With CIS and GEM; PEGPH20 With Atezolizumab, CIS, and GEM; and CIS and GEM Alone in Subjects With Previously Untreated, Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Adenocarcinoma: NCT03267940, Halo-110-101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267940 . Last Update : September 13, 2018	A1
249	NCT03294304	ClinicalTrials.gov, Masonic Cancer Center, University of Minnesota Bristol-Myers Squibb. BLASST-1 (Bladder Cancer Signal Seeking Trial): Nivolumab, Gemcitabine, and Cisplatin in Treatment of Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) Undergoing Cystectomy: NCT03294304, 2017LS039. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03294304 . Last Update : September 28, 2018	A2
250	NCT03296306	ClinicalTrials.gov, Asan Medical Center Korean Cancer Study Group. Four Cycles Versus Six Cycles of Cisplatin-based Chemotherapy in Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT03296306, KCSG GU16-02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03296306 . Last Update : September 28, 2017	A2
251	NCT03317496	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Safety And Efficacy Study Of Avelumab Plus Chemotherapy With Or Without Other Anti-Cancer Immunotherapy Agents In Patients With Advanced Malignancies: NCT03317496, B9991023 2017-001741-27 JAVELIN CHEMOTHERAPY MEDLEY. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317496 . Last Update : October 17, 2018	A2
252	NCT03324282	ClinicalTrials.gov, University Hospital B. First-line Gemcitabine/Cisplatin +/- Avelumab in Locally Advanced or Metastatic Bladder Carcinoma: NCT03324282, CHUBX 2016/33. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324282 . Last Update : August 9, 2018	A2
253	NCT03389438	ClinicalTrials.gov, Beijing Huanxing Cancer Hospital. Autologous Cellular Immunotherapy in Patients With Metastatic Bladder Urothelial Carcinoma: NCT03389438, BeijingHCH. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389438 . Last Update : January 11, 2018	A2
254	NCT03390595	ClinicalTrials.gov, Associació per a la Recerca Oncologica, Spain Merck, S.L., Spain Pivotal S.L. Avelumab Plus Carboplatin-gemcitabine in Urothelial Carcinoma: NCT03390595, MS100070_0160 2017-004260-36. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390595 . Last Update : August 10, 2018	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
255	NCT03404791	ClinicalTrials.gov, Taris Biomedical LLC. Safety and Tolerability of TAR-200 in Subjects With Muscle-Invasive Bladder Cancer Who Are Unfit for Radical Cystectomy: NCT03404791, TAR-200-103. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03404791 . Last Update : April 5, 2018	A2
256	NCT03406650	ClinicalTrials.gov, Swiss Group for Clinical Cancer Research. Neoadjuvant and Adjuvant Durvalumab in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Operable Urothelial Cancer: NCT03406650, SAKK 06/17 2017-003565-10. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406650 . Last Update : August 21, 2018	A1
257	NCT03451331	ClinicalTrials.gov, Matthew Galsky Bristol-Myers Squibb Hoosier Cancer Research Network. Gemcitabine + Carboplatin + Nivolumab Versus Gemcitabine + Oxaliplatin + Nivolumab in Cisplatin-ineligible Patients With Metastatic Urothelial Cancer: NCT03451331, HCRN GU16-287. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451331 . Last Update : October 4, 2018	A2
258	NCT03472274	ClinicalTrials.gov, Fundacion CRIS de Investigación para Vencer el Cáncer AstraZeneca Apices Soluciones S.L. DURvalumab (MEDI4736) and TREmelimumab in NEOadjuvant Bladder Cancer Patients (DUTRENEO): NCT03472274, DUTRENEO 2017-002246-68. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472274 . Last Update : September 11, 2018	A1
259	NCT03473574	ClinicalTrials.gov, AIO-Studien-gmbH AstraZeneca. Durvalumab and Tremelimumab With Gemcitabine or Gemcitabine/Cisplatin Compared to Gemcitabine/Cisplatin in CCA Patients: NCT03473574, AIO-HEP-0117 2017-001538-25. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473574 . Last Update : June 20, 2018	A1
260	NCT03518320	ClinicalTrials.gov, Taris Biomedical LLC Bristol-Myers Squibb. Safety and Tolerability of TAR-200 and Nivolumab in Subjects With Muscle-Invasive Bladder Cancer: NCT03518320, TAR-200-104. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03518320 . Last Update : August 20, 2018	A2
261	NCT03520231	ClinicalTrials.gov, University Health Network, Toronto Amgen. Study Comparing Denosumab With Standard Treatment in Urothelial Cancer Patients With Bone Metastases: NCT03520231, DENIM. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520231 . Last Update : September 18, 2018	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
262	NCT03558087	ClinicalTrials.gov, Matthew Galsky Bristol-Myers Squibb Icahn School of Medicine at Mount Sinai Hoosier Cancer Research Network. Gemcitabine, Cisplatin, Plus Nivolumab in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer With Selective Bladder Sparing: NCT03558087, HCRN GU16-257. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558087 . Last Update : October 5, 2018	A2
263	NCT03574818	ClinicalTrials.gov, Montefiore Medical Center Eli Lilly and Company. Necitumumab in the Neoadjuvant Setting With Gemcitabine in Surgically Resectable - 14X-US-I001: NCT03574818, 2017-8108. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574818 . Last Update : July 2, 2018	A1
264	NCT03579758	ClinicalTrials.gov, Emory University. Chemotherapy Before & After Surgery in Patients With Resectable Gallbladder Cancer: NCT03579758, IRB00103908 NCI-2018-00816 EU4338-18. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579758 . Last Update : July 9, 2018	A1
265	NCT03587662	ClinicalTrials.gov, M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute. Trial of Ixazomib Combined With Gemcitabine and Doxorubicin in Patients With Renal Medullary Carcinoma: NCT03587662, 2018-0065 NCI-2018-01292 P30CA016672. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587662 . Last Update : August 27, 2018	A1
266	NCT03607643	ClinicalTrials.gov, Leaf Vertical Inc. A Study of the Efficacy of Cannabidiol in Patients With Multiple Myeloma, Glioblastoma Multiforme, and GI Malignancies: NCT03607643, Olympian. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03607643 . Last Update : July 31, 2018	A1
267	NCT03609216	ClinicalTrials.gov, Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute. Gemcitabine Hydrochloride and Cisplatin in Treating Participants With Invasive Bladder Urothelial Cancer: NCT03609216, A031701 NCI-2018-01531 U10CA180821. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609216 . Last Update : September 6, 2018	A2
268	NCT03661320	ClinicalTrials.gov, Bristol-Myers Squibb. A Study of Chemo Only Versus Chemo Plus Nivo With or Without BMS-986205, Followed by Post- Surgery Therapy With Nivo or Nivo and BMS-986205 in Patients With MIBC: NCT03661320, CA017-078 2017-004692-31. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03661320 . Last Update : October 17, 2018	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
269	NCT03668418	ClinicalTrials.gov, University of Pisa Azienda Ospedaliero, Universitaria Pisana. Xenotransplantation of Primary Cancer Samples in Zebrafish Embryos: NCT03668418, 70213. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03668418 . Last Update : September 12, 2018	A1
270	NCT03674424	ClinicalTrials.gov, Jules Bordet Institute Merck Sharp & Dohme Corp. Avelumab as Neoadjuvant Therapy in Subjects With Urothelial Muscle Invasive Bladder Cancers (AURA Trial): NCT03674424, IJB-AURA-ODN-004. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674424 . Last Update : September 17, 2018	A1
271	NCT03678883	ClinicalTrials.gov, Actuate Therapeutics Inc. Developmental Therapeutics Consortium. 9-ING-41 in Patients With Advanced Cancers: NCT03678883, 1801. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03678883 . Last Update : October 4, 2018	A2
272	NCT03682068	ClinicalTrials.gov, AstraZeneca. Study of Durvalumab Given With Chemotherapy, Durvalumab in Combination With Tremelimumab Given With Chemotherapy, or Chemotherapy in Patients With Unresectable Urothelial Cancer: NCT03682068, D933SC00001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682068 . Last Update : September 24, 2018	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
WHO ICTRP			
273	ACTRN12607000160437	WHO ICTRP, Hospital St George Hospital, Kogarah. Intravesical Gemcitabine: ACTRN12607000160437; 2007. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000160437.aspx [Last Update: 22.02.2013].	A2
274	ACTRN12610000845033	WHO ICTRP, Other Collaborative groups Hellenic Cooperative Oncology Group. Prospective, randomized phase III study of two intensified treatment groups Methotrexate/Vinblastine/Adriamycin/Cisplatin (MVAC) vs. Gemcitabine/Cisplatin in patients with inoperable or recurrent urothelial cancer: ACTRN12610000845033, Nil; 2010. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000845033.aspx [Last Update: 13.10.2014].	A2
275	ChiCTR1800015101	WHO ICTRP, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University. A Radiomics-based nomogram for Stratifying bladder cancer of Receiving Neoadjuvant Chemotherapy: ChiCTR1800015101; 2018. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=25641 [Last Update: 12.03.2018].	A1
276	ChiCTR1800016205	WHO ICTRP, First hospital of Shanxi Medical University. Randomized, controlled, open, prospective trial for intravesical instillation of compound kushen injection after non-muscle-invasive bladder cancer surgery: ChiCTR1800016205; 2018. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=25990 [Last Update: 21.05.2018].	A1
277	⁺ ChiCTR1800016297	WHO ICTRP, The Affiliated Huai'an 1st People's Hospital of Nanjing Medical University. To Assess the Safety and Efficacy of Submucosal Injection by Gemcitabine Combined with Tumor Resection for Bladder Tumor: ChiCTR1800016297; 2018. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=26057 [Last Update: 28.05.2018].	⁺ A2
278	ChiCTR-IPC-17012721	WHO ICTRP, Tangdu Hospital of Air Force Military Medical University. For the prospective study of apatinib mesylate, single arm, open and exploratory tablets in the treatment of muscle invasive urothelial carcinoma patients: ChiCTR-IPC-17012721; 2017. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=21736 [Last Update: 02.10.2017].	A2
279	CTRI/2008/091/000036	WHO ICTRP, Sanofi Synthelabo India Limited. Larotaxel + Cisplatin Versus Gemcitabine + Cisplatin in First Line Treatment of Locally Advanced/Metastatic Urothelial Tract or Bladder Cancer (CILAB): CTRI/2008/091/000036, EFC6668;NCT00625664; 2008. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=80 [Last Update: 11.10.2018].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
280	CTRI/2009/091/000015	WHO ICTRP, AIIMS hospitalsemployee. To study role of two different chemotherapy regimen and best supportive care in advance not surgically fit gall bladder cancer patient: CTRI/2009/091/000015, NIL; 2009. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=298 [Last Update: 11.10.2018].	A1
281	CTRI/2010/091/001406	WHO ICTRP, INST ROTARY CANCER HOSPITALALL INDIA INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCESNEW DELHI. a randomized controlled trial comparing modified gemcitabine+oxaliplatin(mGEMOX) to gemcitabine+cisplatin in management of unresectable gall bladder cancer: CTRI/2010/091/001406, NIL; 2010. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2194 [Last Update: 11.10.2018].	A1
282	CTRI/2011/12/002264	WHO ICTRP, All India Institute of Medical Sciences. Chemotherapy and Radiotherapy, given either together or sequentially, before surgery followed by surgery in operable cancer of gallbladder patients: A pilot study: CTRI/2011/12/002264, NIL; 2011. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3924 [Last Update: 11.10.2018].	A1
283	CTRI/2015/09/006175	WHO ICTRP, AIIMS. A Randomized study comparing Gemcitabine and oxaliplatin vs gemcitabine and capecitabine in patients with unresectable Carcinoma gall bladder with obstructive jaundice after PTBD/stenting (PTBD or ERCP): CTRI/2015/09/006175, NIL; 2015. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=9336 [Last Update: 11.10.2018].	A1
284	CTRI/2016/08/007129	WHO ICTRP, Tata Memorial Hospital. Intensity modulated radiation therapy in Patients with locally advanced inoperable gall bladder and pancreatic cancer: CTRI/2016/08/007129, 599; 2016. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=12433 [Last Update: 11.10.2018].	A1
285	CTRI/2016/08/007199	WHO ICTRP, Tata Memorial Hospital. To compare the Overall survival between the patients treated with neoadjuvant chemotherapy alone vs. patients treated with neoadjuvant chemoradiation: CTRI/2016/08/007199, NIL; 2016. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=15296 [Last Update: 11.10.2018].	A1
286	CTRI/2016/09/007241	WHO ICTRP, KING GEORGE MEDICAL UNIVERSITY. Role of chemotherapy in high grade urinary bladder tumour: CTRI/2016/09/007241, NIL; 2016. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=15131 [Last Update: 11.10.2018].	A1
287	CTRI/2017/08/009318	WHO ICTRP, NONE. Chemotherapy followed by radiotherapy response assessment in muscle invasive urinary bladder carcinoma: CTRI/2017/08/009318, NIL; 2017. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=19696 [Last Update: 11.10.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
288	CTRI/2018/02/011879	WHO ICTRP, NIL. Safety and efficacy of heated chemotherapy given during surgery in management of gall bladder cancer: CTRI/2018/02/011879, NIL; 2018. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=15949 [Last Update: 11.10.2018].	A1
289	CTRI/2018/04/013218	WHO ICTRP, All India Institute of Medical Sciences. Use of postoperative chemo or chemoradiotherapy combination in gall bladder cancer patients: CTRI/2018/04/013218, ACCeleRate trial; 2018. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=23186 [Last Update: 11.10.2018].	A1
290	CTRI/2018/06/014652	WHO ICTRP, SERB. Efficacy and safety of using Hydroxychloroquine as an additional treatment with the standard chemotherapy (Gemcitabine and Cisplatin) in muscle invasive bladder cancer: CTRI/2018/06/014652, NIL; 2018. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=17023 [Last Update: 11.10.2018].	A2
291	DRKS00003397	WHO ICTRP, Universitätsklinikum Essen. Prospectively randomized, double-blind, multicenter phase II trial comparing the efficacy of chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin and sorafenib versus gemcitabine plus cisplatin and placebo in the treatment of advanced or metastatic urothelial carcinoma SUSE - AB 31/05: DRKS00003397, 2005-006098-29; NCT01215266; 4031573; 06-2998; 2012. URL: http://www.drks.de/DRKS00003397 [Last Update: 11.10.2018].	A2
292	DRKS00003516	WHO ICTRP, GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hämatologie und Onkologie mbH. An open-label, randomised, multicentre, phase II study to evaluate the efficacy of chemotherapy with gemcitabine and cisplatin in combination with the EGF receptor antibody panitumumab (GemCisP) versus GemCis in the first-line therapy of locally advanced/metastatic urothelial carcinoma in patients with wild-type HRAS - PURO - AB 23/09: DRKS00003516, 2009-015119-42; NCT01374789; 1032/01; 10/045-ZS EK 10; 2012. URL: http://www.drks.de/DRKS00003516 [Last Update: 11.10.2018].	A2
293	DRKS00004006	WHO ICTRP, Eisai Inc. An Open-Label, Multicenter, Randomized Phase Ib/II Study of Eribulin Mesylate Administered in Combination With Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Alone as First-Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer: DRKS00004006, 2009-015915-42; NCT01126749; E7389-702; 2009-015915-42; 2012. URL: http://www.drks.de/DRKS00004006 [Last Update: 11.10.2018].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
294	DRKS00004009	WHO ICTRP, Eli Lilly and Company. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Multicenter Study of Immediate Postoperative Instillation of Gemcitabine in Patients With Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: DRKS00004009, NCT00191477;6138;B9E-MC-S274; 2012. URL: http://www.drks.de/DRKS00004009 [Last Update: 11.10.2018].	A2
295	DRKS00004293	WHO ICTRP, OncoGenex Technologies. A Randomized, Double-blind Phase 2 Study Comparing Gemcitabine and Cisplatin in Combination With OGX-427 or Placebo in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma: DRKS00004293, NCT01454089;OGX-427-02; 2013. URL: http://www.drks.de/DRKS00004293 [Last Update: 11.10.2018].	A2
296	DRKS00006427	WHO ICTRP, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Cisplatin Compared to Observation After Curative Intent Resection of Cholangiocarcinoma and Muscle Invasive Gall Bladder Carcinoma (ACTICCA-1 Trial): DRKS00006427, NCT02170090;2012-005078-70;ACTICCA-1;2012-005078-70;ACTRN12615001283561; 2014. URL: http://www.drks.de/DRKS00006427 [Last Update: 11.10.2018].	A1
297	DRKS00007582	WHO ICTRP, Pierre Fabre Medicament. Randomized Phase II Study Assessing the Combination of Vinflunine With Gemcitabine and Vinflunine With Carboplatin in Patients Ineligible to Cisplatin With Advanced or Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium: DRKS00007582, NCT01599013;L00070 IN 213 P1; 2014. URL: http://www.drks.de/DRKS00007582 [Last Update: 11.10.2018].	A2
298	DRKS00009577	WHO ICTRP, Association of Urogenital Oncology. Adjuvant vs. Progression-Triggered Treatment With Gemcitabine After Radical Cystectomy for Locally Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Bladder in Patients Not Suitable for Cisplatin-Based Chemotherapy - A Phase 3 Study: DRKS00009577, NCT00146276;B9E-MC-S062;AB 22/00; 2015. URL: http://www.drks.de/DRKS00009577 [Last Update: 11.10.2018].	A1
299	DRKS00010322	WHO ICTRP, AstraZeneca. An Open Randomised Phase II Study Of Gemcitabine Plus Cisplatin +/- Concomitant or Sequential ZD1839 in Patients With Advanced or Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium: DRKS00010322, NCT00246974;1839IL/0063;D7913L00063; 2016. URL: http://www.drks.de/DRKS00010322 [Last Update: 11.10.2018].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
300	DRKS00011224	WHO ICTRP, AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients With Unresectable Stage IV Urothelial Cancer: DRKS00011224, NCT02516241;D419BC00001; 2016. URL: http://www.drks.de/DRKS00011224 [Last Update: 11.10.2018].	A5
301	EUCTR2004-003906-81-LT	WHO ICTRP, Oncology Institute of Vilnius University. Chemoradiation with once weekly gemcitabine for invasive bladder cancer: EUCTR2004-003906-81-LT, A7-2; 2004. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003906-81 [Last Update: 19.03.2012].	A2
302	EUCTR2004-005241-36-ES	WHO ICTRP, ACROSS Group. Phase II clinical trial of Cisplatin, Gemcitabine and Trastuzumab (Herceptin®) as first line treatment of advanced irresectable transitional-cell urothelial carcinoma with overexpression of C-erbB-2 - UROTELIALHER2: EUCTR2004-005241-36-ES; 2006. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005241-36 [Last Update: 19.03.2012].	A2
303	EUCTR2005-000192-17-GB	WHO ICTRP, Barts & The London NHS Trust. Gemcitabine and Oxaliplatin in the treatment of locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract in patients with impaired renal function and patients who have progressed on a cisplatin-based regimen - GO-80 protocol in TCC urinary tract: EUCTR2005-000192-17-GB, GO-80, V1 18 Mar 05; 2005. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000192-17 [Last Update: 24.07.2017].	A2
304	EUCTR2005-003733-40-FR	WHO ICTRP, Bristol-Myers Squibb International Corporation. A Multicenter, Randomized Double-Blind Phase II/III Study in the First-Line Treatment of Advanced Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Urothelium Comparing Vinflunine/Gemcitabine to Placebo/Gemcitabine in Patients who are Ineligible to Receive Cisplatin-Based Therapy - VINCENT: EUCTR2005-003733-40-FR, CA183-002; 2007. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003733-40 [Last Update: 19.03.2012].	A2
305	EUCTR2005-006098-29-DE	WHO ICTRP, Universitätsklinikum Essen. Prospektiv, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-II- Studie zum Vergleich der Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin und Sorafenib (BAY 43-9006) versus Gemcitabin plus Cisplatin und Plazebo in der Therapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinoms - SUSE: EUCTR2005-006098-29-DE, AB 31/05 - RUTT 204; 2006. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006098-29 [Last	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Update: 26.06.2012].	
306	EUCTR2006-002737-21-IT	WHO ICTRP, OSPEDALE ONCOLOGICO DI BARI. A randomized phase II study in the advanced or metastatic transitional cell urotelium carcinoma between Gemcitabine + Cisplatin e Gemcitabine + Cisplatin + Taxolo - ND: EUCTR2006-002737-21-IT, om 2002; 2007. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002737-21 [Last Update: 19.03.2012].	A2
307	EUCTR2007-001942-42-IT	WHO ICTRP, AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA "S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO". Pharmacokinetical-clinical study of intravesical gemcitabine in patients with marker lesion of superficial transitional cell carcinoma of the bladder - ND: EUCTR2007-001942-42-IT, GEMCITABINA INTRAVESCICALE; 2007. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001942-42 [Last Update: 19.03.2012].	A2
308	EUCTR2007-001943-23-NL	WHO ICTRP, Sanofi-Aventis Recherche et Développement. Randomized Study of LAROTAXEL + Cisplatin (LC) vs. Gemcitabine + Cisplatin (GC) in the First Line Treatment of Locally Advanced/Metastatic Urothelial Tract or Bladder Cancer - CILAB: EUCTR2007-001943-23-NL, EFC6668; 2007. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001943-23 [Last Update: 03.07.2012].	A2
309	EUCTR2008-006214-26-GB	WHO ICTRP, Hoosier Oncology Group. Phase II Trial of Neoadjuvent Cisplatin, Gemcitabine and Sunitinib Malate followed by radical cystectomy for transitional Cell Carcinoma (TCC) of the bladder: EUCTR2008-006214-26-GB, GU07-123; 2009. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006214-26 [Last Update: 19.03.2012].	A1
310	EUCTR2009-015119-42-DE	WHO ICTRP, GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hämatologie und Onkologie mbH. An open-label, randomised, multicentre, phase II study to evaluate the efficacy of chemotherapy with gemcitabine and cisplatin in combination with the EGF receptor antibody panitumumab (GemCisP) versus GemCis in the first-line therapy of locally advanced/metastatic urothelial carcinoma in patients with wild-type HRAS - PURO: EUCTR2009-015119-42-DE, GMIHO-007/2008_AG48; 2010. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015119-42 [Last Update: 28.04.2014].	A2
311	EUCTR2010-018850-11-DE	WHO ICTRP, Medizinische Hochschule Hannover. Panitumumab in combination with cisplatin/gemcitabine chemotherapy in patients with bile duct cancer - a randomized clinical phase II study - PiCCA Study: EUCTR2010-018850-11-DE, MHH_CCA_AG54; 2010. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2010-018850-11 [Last Update: 18.04.2016].	
312	EUCTR2010-020620-22-FR	WHO ICTRP, Pierre Fabre Medicament. Randomized phase II study assessing the combination of Vinflunine with Gemcitabine and Vinflunine with Carboplatin in patients ineligible to cisplatin with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: EUCTR2010-020620-22-FR, L00070 IN 213 PI; 2010. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020620-22 [Last Update: 28.08.2012].	A2
313	EUCTR2011-000272-34-DE	WHO ICTRP, Pierre Fabre Medicament. -: EUCTR2011-000272-34-DE, L00070-IN-214-P1; 2011. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000272-34 [Last Update: 10.07.2015].	A2
314	EUCTR2011-001271-39-ES	WHO ICTRP, Spanish Oncology Genito-Urinary Group. Ensayo Clínico para evaluar la administración temprana de vinflunina tras obtener el máximo beneficio del tratamiento con gemcitabina y cisplatino en pacientes con cáncer avanzado de urotelio: EUCTR2011-001271-39-ES, SOGUG2011/02; 2011. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001271-39 [Last Update: 18.06.2018].	A2
315	EUCTR2011-002424-41-DE	WHO ICTRP, OncoGenex Technologies I. The trial is designed to determine the efficacy of OGX-427 Vs placebo in combination with Gemcitabine and Cisplatin in patients with Urinary tract cancer: EUCTR2011-002424-41-DE, OGX-427-02; 2011. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002424-41 [Last Update: 14.03.2016].	A2
316	EUCTR2011-002577-33-GB	WHO ICTRP, Institute of Cancer Research. Chemotherapy following surgery or close follow up in upper tract urothelial cancer: EUCTR2011-002577-33-GB, ICR-CTSU/2011/10031;CCR3675;ICR-CTSU/2011/10031; 2011. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002577-33 [Last Update: 25.09.2012].	A1
317	EUCTR2012-004895-21-GB	WHO ICTRP, The Clatterbridge Cancer Centre NHS Foundation Trust. A study to investigate a new drug called Nintedanib for patients who have bladder cancer that has spread to the deeper walls of the bladder: EUCTR2012-004895-21-GB, NEO-BLADE; 2013. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004895-21 [Last Update: 13.06.2016].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
318	EUCTR2013-002417-35-SE	WHO ICTRP, Department of Oncology, Karolinska University Hospital. A comparative study between two different chemotherapy treatments for patients with metastatic bladder cancer and renal impairment: EUCTR2013-002417-35-SE, NUCOGI-VINGEM; 2013. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002417-35 [Last Update: 11.04.2016].	A5
319	EUCTR2014-003510-82-FR	WHO ICTRP, Unicancer. _: EUCTR2014-003510-82-FR, UC-0110/1405; 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003510-82 [Last Update: 31.08.2015].	A1
320	EUCTR2014-004981-52-DE	WHO ICTRP, University Hospital Essen. Nab-Paclitaxel (Abraxane®) and Gemcitabine as first line therapy in patients with cholangiocarcinoma - The NACHO trial: EUCTR2014-004981-52-DE, GEMNABCCC-001; Celgene number; 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004981-52 [Last Update: 05.06.2017].	A1
321	EUCTR2014-005396-82-ES	WHO ICTRP, Pierre Fabre Medicament. Phase III study comparing vinflunine-gemcitabine and gemcitabine-carboplatin combinations in patients ineligible to cisplatin with advanced or metastatic bladder cancer: EUCTR2014-005396-82-ES, L00070IN312P1; 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005396-82 [Last Update: 17.07.2017].	A5
322	EUCTR2015-001633-24-DE	WHO ICTRP, AstraZeneca AB. Study of First Line MEDI4736 with or without Tremelimumab versus Standard of Care Chemotherapy in Advanced Unresectable Urothelial Bladder Cancer: EUCTR2015-001633-24-DE, D419BC00001; NCT02516241; 2015-001633-24-NL; 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001633-24 [Last Update: 18.06.2018].	A5
323	EUCTR2015-004062-29-GB	WHO ICTRP, University Hospital Southampton NHS Trust. SPIRE - A phase Ib/randomised IIa open label clinical trial combining SGI-110 with cisplatin and gemcitabine chemotherapy for solid malignancies including bladder cancer: EUCTR2015-004062-29-GB, RHMCAN1142; 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004062-29 [Last Update: 09.05.2016].	A2
324	EUCTR2016-000084-16-BG	WHO ICTRP, NanoCarrier Co L. Medical Treatment of Advanced Solid Tumors or Squamous Non-Small Cell Lung, Biliary Tract, and Bladder Cancer: EUCTR2016-000084-16-BG, NC-6004-004A; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000084-16 [Last Update: 19.03.2018].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
325	EUCTR2016-000250-35-ES	WHO ICTRP, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study of Atezolizumab in Combination With Gemcitabine/Carboplatin Versus Gemcitabine/Carboplatin plus placebo in Patients With Untreated Urothelial Carcinoma who are Ineligible for Cisplatin-Based Therapy: EUCTR2016-000250-35-ES, WO30070; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000250-35 [Last Update: 08.08.2016].	A5
326	EUCTR2016-000658-37-AT	WHO ICTRP, Medizinische Universität Wien. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin (GC) versus dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: EUCTR2016-000658-37-AT, CHT3; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000658-37 [Last Update: 10.09.2018].	A1
327	EUCTR2017-002758-35-BE	WHO ICTRP, Insitut Jules Bordet. Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers: EUCTR2017-002758-35-BE, IJB-AURA-ODN-004; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002758-35 [Last Update: 03.09.2018].	A1
328	IRCT2017040332913 N2	WHO ICTRP, Vice-Chancellor for Research of Iran University of Medical Sciences. Response evaluation of muscle-invasive bladder cancer treated with radiotherapy and chemotherapy with Cisplatin or Gemcitabine: IRCT2017040332913N2, 95-04-143-29832; 2017. URL: http://en.irct.ir/trial/25532 [Last Update: 22.02.2018].	A2
329	ISRCTN16332228	WHO ICTRP, Southampton University Hospitals NHS Trust. SGI-110 with cisplatin and gemcitabine chemotherapy in patient with bladder cancer: ISRCTN16332228, 2015-004062-29;20447; 2016. URL: http://isrctn.com/ISRCTN16332228 [Last Update: 20.08.2018].	A2
330	ISRCTN29976507	WHO ICTRP, Shaheed Beheshti University of Medical Science. Efficacy and toxicity of concomitant chemoradiation with weekly gemcitabine/cisplatin in comparison with weekly cisplatin in cervical cancer: a phase II, randomised trial: ISRCTN29976507, 691; 2007. URL: http://isrctn.com/ISRCTN29976507 [Last Update: 13.01.2015].	A1
331	ISRCTN31546330	WHO ICTRP, Cardiff University. Trial of temsirolimus for advanced urothelial cancer: ISRCTN31546330, 2007-007615-82;NCT01090466;SPON 417-07; C7838/A9346; Eudract 2007-007615-82; 2008. URL: http://isrctn.com/ISRCTN31546330 [Last Update: 17.10.2016].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
332	ISRCTN54607216	WHO ICTRP, Cardiff University. Sunitinib in advanced urothelial cancer in combination with standard cisplatin/gemcitabine chemotherapy treatment: ISRCTN54607216, 2007-007591-42;NCT01089088;SPON 416-07; C9325/A9347; 2008. URL: http://isrctn.com/ISRCTN54607216 [Last Update: 17.10.2016].	A2
333	ISRCTN56349930	WHO ICTRP, Clatterbridge Centre for Oncology NHS Trust. NEOadjuvant chemotherapy study of Nintedanib with Gemcitabine and Cisplatin in locally advanced muscle invasive BLADder cancEr: ISRCTN56349930, 2012-004895-01;16091; 2014. URL: http://isrctn.com/ISRCTN56349930 [Last Update: 13.01.2015].	A1
334	ISRCTN64153246	WHO ICTRP, Christie Hospital NHS Foundation Trust. Radiotherapy with weekly gemcitabine (GEM): ISRCTN64153246, 1368; 2010. URL: http://isrctn.com/ISRCTN64153246 [Last Update: 08.01.2018].	A2
335	ISRCTN68146831	WHO ICTRP, Cardiff University. Vandetanib in non-cisplatin fit patients with urothelial cancers: ISRCTN68146831, NCT01191892;SPON672-09; 2009. URL: http://isrctn.com/ISRCTN68146831 [Last Update: 17.10.2016].	A5
336	ISRCTN85785327	WHO ICTRP, University College London. HYMN: a trial comparing hyperthermia and mitomycin chemotherapy with a second BCG treatment, or other standard treatment, for bladder cancer that has come back: ISRCTN85785327, 2008-005428-99;NCT01094964;08/0365; 2009. URL: http://isrctn.com/ISRCTN85785327 [Last Update: 28.11.2016].	A2
337	ISRCTN88259320	WHO ICTRP, School of Medicine, Zhejiang University. A phase II trial of gemcitabine plus carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: ISRCTN88259320, ZJWST491010G20518; 2007. URL: http://isrctn.com/ISRCTN88259320 [Last Update: 13.01.2015].	A1
338	ISRCTN88773338	WHO ICTRP, National Cancer Institute of Mexico. A randomised phase III trial of preoperative chemoradiation versus chemoradiation with weekly cisplatin/gemcitabine in FIGO stages IB2-IIB: ISRCTN88773338, 004/009/OM; 2005. URL: http://isrctn.com/ISRCTN88773338 [Last Update: 13.01.2015].	A1
339	ISRCTN96194255	WHO ICTRP, Christie Hospital NHS Foundation Trust. Gemcitabine, alone or in combination with cisplatin, in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas and other biliary tract tumours: ISRCTN96194255, 1348; 2010. URL: http://isrctn.com/ISRCTN96194255 [Last Update: 13.01.2015].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
340	JPRN-JapicCTI-173752	WHO ICTRP, ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. A Phase 3 Study of ONO-4538: JPRN-JapicCTI-173752; 2017. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173752 [Last Update: 06.11.2017].	A5
341	JPRN-UMIN000001979	WHO ICTRP, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research. Phase II study of a combined Paclitaxel, Gemcitabine, and Cisplatin chemotherapy regimen for advanced urothelial carcinoma: JPRN-UMIN000001979; 2009. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000002414 [Last Update: 12.12.2017].	A2
342	JPRN-UMIN000002337	WHO ICTRP, Department of Urology Osaka Medical College. Multicenter study: Effect of combined therapy using balloon-occluded arterial infusion of anticancer agent with concurrent radiation for locally invasive bladder cancer: JPRN-UMIN000002337; 2009. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000002860 [Last Update: 21.07.2016].	A2
343	JPRN-UMIN000002450	WHO ICTRP, Teikyo University. Gemcitabine Plus Paclitaxel versus Gemcitabine alone in Patients with Recurrent or Advanced Urothelial Cancer previously Treated With Cisplatin-based Chemotherapy: A randomized Phase II study: JPRN-UMIN000002450; 2009. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000002640 [Last Update: 21.07.2016].	A1
344	JPRN-UMIN000002913	WHO ICTRP, Department of Urology Osaka Medical College. Multicenter study: Effect of combined therapy using balloon-occluded arterial infusion of anticancer agent with concurrent radiation for elderly patients (or renal failure) with locally invasive bladder cancer: JPRN-UMIN000002913; 2009. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000003549 [Last Update: 21.07.2016].	A2
345	JPRN-UMIN000003146	WHO ICTRP, Department of Urology, Graduate School of Biomedical Sciences Hiroshima University. neoadjuvant combined chemotherapy with gemcitabine, cisplatin and zoledronic acid against muscle invasive bladder cancer: JPRN-UMIN000003146; 2010. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000002796 [Last Update: 21.07.2016].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
346	JPRN-UMIN000003738	WHO ICTRP, Nara Medical University Department of Urology. Multi-institutional clinical phaseII trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin in patients with invasive urothelial carcinoma of the urinary bladder: JPRN-UMIN000003738; 2010. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000004530 [Last Update: 21.07.2016].	A1
347	JPRN-UMIN000006363	WHO ICTRP, School of Medicine, Yamaguchi University. Bladder preservation therapy with GC radiation against invasive bladder cancer: JPRN-UMIN000006363; 2011. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007553 [Last Update: 21.07.2016].	A2
348	JPRN-UMIN000008357	WHO ICTRP, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital. Combination of Gemcitabine and Paclitaxel for urothelial carcinoma: JPRN-UMIN000008357; 2012. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000009798 [Last Update: 21.07.2016].	A2
349	JPRN-UMIN000008388	WHO ICTRP, Gynecology, Tohoku University Hospital. The feasibility study of gemcitabine plus docetaxel in advanced uterine leiomyosarcoma and undifferentiated endometrial sarcoma in Japan: JPRN-UMIN000008388; 2012. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000009861 [Last Update: 21.07.2016].	A1
350	JPRN-UMIN000010785	WHO ICTRP, osaka medical college department of urology. Efficacy of neoadjuvant Gemcitabin-Cisplatin chemotherapy for upper urinary tract carcinoma - Randomized controlled trial: JPRN-UMIN000010785; 2013. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000012532 [Last Update: 21.07.2016].	A1
351	JPRN-UMIN000010957	WHO ICTRP, Nagasaki University Hospital. Investigation of anti-tumoral effect and safety of combination therapy LD-GP (low dose gemcitabine and paclitaxel) therapy and sorafenib in patients with cisplatin-resistant advanced urothelial cancer: JPRN-UMIN000010957; 2013. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000012822 [Last Update: 10.10.2016].	A2
352	JPRN-UMIN000013636	WHO ICTRP, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital. Phase I/II trial of neoadjuvant intravenous gemcitabine plus intra-arterial cisplatin in muscle-invasive bladder cancer: JPRN-UMIN000013636; 2014. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000015913 [Last Update: 21.07.2016].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
353	JPRN-UMIN000014057	WHO ICTRP, The University of Tokyo Hospital. Administration of Carboplatin for the urothelial carcinoma patients with impaired renal function: JPRN-UMIN000014057; 2014. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000016368 [Last Update: 21.07.2016].	A5
354	JPRN-UMIN000018517	WHO ICTRP, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences. Cross over trial of GD and GP therapy in metastatic urothelial carcinoma after the failure of cisplatin-based chemotherapy: randomised phase 3 trials: JPRN-UMIN000018517; 2015. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000021355 [Last Update: 21.07.2016].	A1
355	JPRN-UMIN000020784	WHO ICTRP, Hirosaki University Graduate School of Medicine. Prospective observational study to evaluate quality of life during chemotherapy in advanced urothelial cancer patients comparing gemcitabine/cisplatin versus gemcitabine/carboplatin(QL-GCU study): JPRN-UMIN000020784; 2016. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000023991 [Last Update: 21.07.2016].	A5
356	JPRN-UMIN000021298	WHO ICTRP, Yamagata University, Department of Urology. A phase 2 trial of GN (gemcitabine + nedaplatin) therapy for advanced urothelial cancer patients with pre-treatment of cisplatin or carboplatin: JPRN-UMIN000021298; 2016. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000024564 [Last Update: 21.07.2016].	A2
357	JPRN-UMIN000024267	WHO ICTRP, Japan Clinical Oncology Group. Phase III trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin in the prevention of bladder recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma (JCOG1403, UTUC THP Phase III): JPRN-UMIN000024267; 2016. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027573 [Last Update: 10.10.2016].	A1
358	JPRN-UMIN000025305	WHO ICTRP, Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology. Usefulness of short hydration GC therapy for urothelial carcinoma: JPRN-UMIN000025305; 2016. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000029110 [Last Update: 18.07.2017].	A2
359	JPRN-UMIN000027610	WHO ICTRP, Hirosaki University School of Medicine Dept. of Urology. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer: JPRN-UMIN000027610; 2017. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000031639 [Last Update: 19.06.2017].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
360	JPRN-UMIN000027611	WHO ICTRP, Hirosaki University School of Medicine Dept. of Urology 5 zaifu-chou, Hirosaki Japan. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced upper tract urothelial cancer: JPRN-UMIN000027611; 2017. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000031641 [Last Update: 19.06.2017].	A1
361	JPRN-UMIN000027619	WHO ICTRP, Hirosaki University School of Medicine. Relationship between QoL and systemic chemotherapy in urological cancers: JPRN-UMIN000027619; 2017. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000031646 [Last Update: 19.06.2017].	A1
362	JPRN-UMIN000030160	WHO ICTRP, Keio University School of Medicine. The influence of GC therapy on QOL for metastatic and recurrent invasive urothelial carcinoma: JPRN-UMIN000030160; 2018. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000033426 [Last Update: 29.01.2018].	A2
363	JPRN-UMIN000031015	WHO ICTRP, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center. Safety and efficacy for day 1 administration of gemcitabine and cisplatin: JPRN-UMIN000031015; 2018. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035397 [Last Update: 26.02.2018].	A2
364	JPRN-UMIN000032805	WHO ICTRP, Department of Nephro-urology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences. Randomized study as second-line chemotherapy in mUC patients between gemcitabine and docetaxel regimen and pembrolizumab: JPRN-UMIN000032805; 2018. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037420 [Last Update: 23.07.2018].	A1
365	NCT00003105	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic or Locally Advanced Bladder Cancer: NCT00003105, CDR0000065841; NCI-G97-1339; 97-095; 1999. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003105 [Last Update: 19.02.2015].	A2
366	NCT00003133	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Combination Chemotherapy Following Surgery in Treating Patients With Advanced Bladder Cancer: NCT00003133, CDR0000065899; NCI-G97-1358; 97-106; 1999. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003133 [Last Update: 19.02.2015].	A1
367	NCT00003342	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Bladder or Kidney Cancer: NCT00003342, MSKCC-97114; NCI-G98-1438; 97-114; 1999. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003342 [Last Update: 19.02.2015].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
368	NCT00003930	WHO ICTRP, Radiation Therapy Oncology Group. Radiation Therapy and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Bladder Cancer: NCT00003930, CDR0000067122;RTOG-DEV-14321;RTOG-9906; 1999. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00003930 [Last Update: 26.10.2015].	A1
369	NCT00004095	WHO ICTRP, Northwestern University. Irinotecan Plus Gemcitabine in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Solid Tumors: NCT00004095, NU-98X3;P-UPJOHN-976475157;NCI-G99-1588;NU 98X3; 1999. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00004095 [Last Update: 16.12.2017].	A2
370	NCT00004223	WHO ICTRP, Eastern Cooperative Oncology Group. Docetaxel and Gemcitabine in Treating Patients With Progressive Regional or Metastatic Bladder Cancer: NCT00004223, E-2899;CDR0000067464; 2000. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004223 [Last Update: 19.02.2015].	A2
371	NCT00005086	WHO ICTRP, University of Chicago. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage IV Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer: NCT00005086, UCCRC-11203;NCI-G00-1733;11203; 2000. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005086 [Last Update: 19.02.2015].	A2
372	NCT00005644	WHO ICTRP, Eastern Cooperative Oncology Group. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Cancer of the Urothelium and Decreased Kidney Function: NCT00005644, E-5899;CDR0000067810; 2000. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005644 [Last Update: 19.02.2015].	A2
373	NCT00005831	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Trastuzumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Locally Recurrent or Metastatic Urinary Tract Cancer: NCT00005831, UMCC-9955;U01CA062487;N01CM17101;CDR0000067845;NCI-2012-03187; 2000. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005831 [Last Update: 19.02.2015].	A2
374	NCT00005958	WHO ICTRP, Amgen. Combination Chemotherapy Plus Filgrastim in Treating Patients With Locally Recurrent or Advanced Urothelium Cancer: NCT00005958, AMGEN-GCSF-990125;NCI-V00-1594;CDR0000067939; 2000. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005958 [Last Update: 19.02.2015].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
375	NCT00006105	WHO ICTRP, University of Chicago. Gemcitabine, Cisplatin, and Amifostine Following Surgery in Treating Patients With Locally Advanced Bladder Cancer: NCT00006105, UCCRC-9193;UCCRC-CTRC-9806;NCI-G00-1831;9193; 2000. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006105 [Last Update: 19.02.2015].	A2
376	NCT00006118	WHO ICTRP, Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie. Cisplatin, Paclitaxel, and Gemcitabine in Treating Patients With Progressive Unresectable Regional or Metastatic Bladder Cancer: NCT00006118, FRE-GERCOR-U99-1;EU-20030;CDR0000068131; 2000. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006118 [Last Update: 19.02.2015].	A2
377	NCT00006351	WHO ICTRP, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. SCH 66336 Plus Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Cancer of the Urinary Tract: NCT00006351, EORTC-16997;EORTC-GU-16997;EORTC-PAMM-16997;EORTC-16997; 2000. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006351 [Last Update: 19.02.2015].	A2
378	NCT00014274	WHO ICTRP, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Transitional Cell Cancer of the Urothelium: NCT00014274, EORTC-GU-30986;EORTC-30986; 2001. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00014274 [Last Update: 19.02.2015].	A5
379	NCT00014287	WHO ICTRP, University of Pittsburgh. Gemcitabine in Treating Patients With Recurrent or Refractory Bladder Cancer: NCT00014287, CDR0000068527;LILLY-PCI-99039;PCI-IRB-990814;NCI-G01-1926;99-039; 2001. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00014287 [Last Update: 19.02.2015].	A2
380	NCT00014456	WHO ICTRP, Dartmouth-Hitchcock Medical Center. Combination Chemotherapy Plus Filgrastim in Treating Patients With Advanced Solid Tumors: NCT00014456, P30CA023108;DMS-9933;NCI-G01-1933;D9933; 2001. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00014456 [Last Update: 19.02.2015].	A2
381	NCT00014534	WHO ICTRP, Alliance for Clinical Trials in Oncology. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Bladder Cancer: NCT00014534, P30CA008748;CALGB-90104;MSKCC-00138;NCI-G01-1935;CDR0000068554;CALGB-90104; 2001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00014534 [Last Update: 08.08.2016].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
382	NCT00022191	WHO ICTRP, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. Cisplatin Plus Gemcitabine With or Without Paclitaxel in Treating Patients With Stage IV Urinary Tract Cancer: NCT00022191, EORTC-30987;CAN-NCIC-BL7;CECOG-EORTC-30987;GAUO-EORTC-30987;GETUG-EORTC-30987;SOGUG-EORTC-30987;SWOG-30987;NCRI-CRUK-BA11;MRC-BA11;EORTC-30987; 2001. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00022191 [Last Update: 19.02.2015].	A2
383	NCT00022633	WHO ICTRP, Southwest Oncology Group. S0028, Gemcitabine and Paclitaxel in Treating Patients With Advanced or Recurrent Cancer of the Urinary Tract: NCT00022633, S0028;U10CA032102;CDR0000068837; 2001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00022633 [Last Update: 19.10.2017].	A2
384	NCT00028756	WHO ICTRP, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. Comparison of Immediate and Delayed Adjuvant Chemotherapy in Treating Patients Who Have Undergone a Radical Cystectomy for Stage III or Stage IV Transitional Cell Carcinoma of the Bladder Urothelium: NCT00028756, EORTC-30994;CDR0000069130;CAN-NCIC-EORTC-30994;ACOSOG-EORTC-30994;NCRI-BLADDER-EORTC-30994;UKCCCR-EORTC-30994;FNCLCC-GETUG-EORTC-30994;N02CM62212;2005-003741-13;EORTC 30994; 2002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00028756 [Last Update: 15.08.2016].	A1
385	NCT00028860	WHO ICTRP, Tulane University Health Sciences Center. Combination Chemotherapy Following Surgery in Treating Patients With Urinary Tract Cancer: NCT00028860, CDR0000069142;AMGEN-TULCC-RM-002;BMS-TULCC-RM-002;TULCC-RM-002; 2002. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00028860 [Last Update: 19.02.2015].	A1
386	NCT00034593	WHO ICTRP, Eli Lilly and Company. A Phase 2 Trial of ALIMTA (Pemetrexed) Plus Gemcitabine in Locally Advanced or Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium: NCT00034593, H3E-MC-JMEV;4699; 2002. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00034593 [Last Update: 19.02.2015].	A2
387	NCT00041106	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Gefitinib Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer: NCT00041106, CALGB-90102;CDR0000069443;U10CA031946;NCI-2012-02818; 2002. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00041106 [Last Update: 19.02.2015].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
388	NCT00045630	WHO ICTRP, Southwest Oncology Group. S0219, Combination Chemotherapy Followed By Observation or Surgery in Patients With Stage II or Stage III Cancer of the Urothelium: NCT00045630, S0219;U10CA032102;CDR0000256921; 2002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00045630 [Last Update: 19.10.2017].	A1
389	NCT00053209	WHO ICTRP, Eastern Cooperative Oncology Group. Pemetrexed Disodium and Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Cancer of the Urothelium: NCT00053209, ECOG-E4802;CDR0000269302; 2003. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00053209 [Last Update: 19.02.2015].	A2
390	NCT00054626	WHO ICTRP, Fondazione C.N.R./Regione Toscana "G. Monasterio", Pisa, Italy. Cisplatin and Gemcitabine Compared With Observation in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Bladder Cancer: NCT00054626, ITNRC-CU02.00447ST/97;NCI-V02-1715;CDR0000258426; 2003. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00054626 [Last Update: 19.02.2015].	A1
391	NCT00055601	WHO ICTRP, Radiation Therapy Oncology Group. Combination Chemotherapy and Radiation Therapy With/Without Surgery In Patients With Stage II/III Bladder Cancer: NCT00055601, CDR0000258303;ECOG-R0233;NCI-2011-01578;RTOG 0233; 2003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00055601 [Last Update: 16.12.2017].	A1
392	NCT00055835	WHO ICTRP, Southwest Oncology Group. S0121, Neoadjuvant Carboplatin, Paclitaxel, and Gemcitabine Followed by Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Recurrent Carcinoma of the Urothelium: NCT00055835, S0121;U10CA032102;CDR0000271309; 2003. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00055835 [Last Update: 19.02.2015].	A1
393	NCT00068549	WHO ICTRP, Gynecologic Oncology Group. Radiation Therapy Plus Cisplatin and Gemcitabine in Treating Patients With Cervical Cancer: NCT00068549, NCI-2012-02553;CDR0000327715;GOG-9912;GOG-9912;U10CA027469;GOG-9912; 2003. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00068549 [Last Update: 19.02.2015].	A1
394	NCT00075504	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Triapine and Gemcitabine Hydrochloride in Gallbladder Cancer: NCT00075504, 6254;U01CA062505;N01CM62204;NCI-2012-03030; 2004. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00075504 [Last Update: 19.10.2017].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
395	NCT00080795	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Neoadjuvant Ifosfamide, Doxorubicin, Gemcitabine, and Cisplatin in Treating Patients Who Are Undergoing Radical Cystectomy for Locally Advanced Carcinoma (Cancer) of the Urothelium: NCT00080795, MDA-ID-01317;ID01-317;CDR0000355361; 2004. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00080795 [Last Update: 19.02.2015].	A1
396	NCT00082706	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Fluorouracil, Leucovorin, Gemcitabine, and Cisplatin in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Adenocarcinoma of the Urothelium or Urachal Remnant: NCT00082706, P50CA091846;P30CA016672;MDA-ID-030111;CDR0000355828;NCI-2012-01305;ID03-0111; 2004. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00082706 [Last Update: 16.12.2017].	A2
397	NCT00089128	WHO ICTRP, Medical University of South Carolina. Gemcitabine and Irinotecan in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer: NCT00089128, MUSC-100615;PHARMACIA-440EONCO020298;MUSC-HR-10212;CDR0000378047; 2004. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00089128 [Last Update: 19.02.2015].	A2
398	NCT00101842	WHO ICTRP, Eli Lilly and Company. Gemcitabine and Platinol Followed by Pemetrexed and Gemcitabine in Patients With Advanced or Metastatic Bladder Cancer: NCT00101842, H3E-US-S066;9439; 2005. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00101842 [Last Update: 19.02.2015].	A2
399	NCT00127595	WHO ICTRP, Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. Oxaliplatin With Gemcitabine in Patients With Carcinoma of the Urothelial Tract: NCT00127595, GEMOX; 2005. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00127595 [Last Update: 19.02.2015].	A2
400	NCT00136175	WHO ICTRP, University of Michigan Cancer Center. Paclitaxel, Carboplatin and Gemcitabine in the Treatment of Patients With Advanced Transitional Cell Cancer of the Bladder: NCT00136175, UMCC 9910; 2005. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00136175 [Last Update: 19.02.2015].	A2
401	NCT00146276	WHO ICTRP, Association of Urogenital Oncology. Adjuvant Versus Progression-Triggered Gemcitabine Monotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer: NCT00146276, AB 22/00;B9E-MC-S062; 2005. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00146276 [Last Update: 19.02.2015].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
402	NCT00151034	WHO ICTRP, University of Michigan Cancer Center. Trastuzumab (Herceptin), Paclitaxel, Carboplatin and Gemcitabine in Advanced Urothelial Cancer: NCT00151034, UMCC 9955; 2005. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00151034 [Last Update: 19.02.2015].	A2
403	NCT00173862	WHO ICTRP, National Taiwan University Hospital. Gemcitabine and Ifosfamide As a Second-Line Systemic Chemotherapy for Cisplatin -Failed Advanced TCC: NCT00173862, 15511; 2005. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00173862 [Last Update: 19.02.2015].	A1
404	NCT00191100	WHO ICTRP, Eli Lilly and Company. Comparative Study of Gemcitabine, Cisplatin and Radiation Versus Cisplatin and Radiation in Cancer of the Cervix: NCT00191100, B9E-MC-JHQS;4015; 2005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00191100 [Last Update: 19.10.2017].	A1
405	NCT00191477	WHO ICTRP, Eli Lilly and Company. Instillation of Gemcitabine in Patients With Superficial Bladder Cancer: NCT00191477, B9E-MC-S274;6138; 2005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00191477 [Last Update: 19.10.2017].	A2
406	NCT00191607	WHO ICTRP, Eli Lilly and Company. A Randomized Trial for Patients With Platinum Resistant Ovarian, Fallopian or Primary Peritoneal Cancer: NCT00191607, B9E-US-S301;6890; 2005. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00191607 [Last Update: 19.02.2015].	A1
407	NCT00191646	WHO ICTRP, Eli Lilly and Company. An Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer Study for Patients That Have Not Received Prior Chemotherapy: NCT00191646, B9E-US-S302;6891; 2005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00191646 [Last Update: 19.10.2017].	A1
408	NCT00191711	WHO ICTRP, Eli Lilly and Company. Intravesical Gemcitabine Instillation Followed by Transurethral Resection for the Treatment of Patients With Superficial Bladder Cancer at Low Risk: NCT00191711, B9E-MC-S346;8332; 2005. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00191711 [Last Update: 19.02.2015].	A2
409	NCT00191971	WHO ICTRP, Eli Lilly and Company. 2nd Line Gemcitabine Monotherapy for Transitional Cell Carcinoma of Urothelium (TCC) After CDDP Regimen: NCT00191971, B9E-JE-BL21;7994; 2005. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00191971 [Last Update: 19.02.2015].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
410	NCT00192049	WHO ICTRP, Eli Lilly and Company. A Randomized Study Comparing Single Agent Gemcitabine Intravesical Therapy Versus Mitomycin C in Patients With Intermediate Risk Superficial Bladder Cancer: NCT00192049, B9E-MC-S344;8048; 2005. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00192049 [Last Update: 19.02.2015].	A2
411	NCT00234039	WHO ICTRP, Southwest Oncology Group. S0353, Gemcitabine in Treating Patients With Recurrent Bladder Cancer That Has Not Responded to Previous Bacillus Calmette-Guerin: NCT00234039, U10CA032102;S0353;CDR0000446074; 2005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00234039 [Last Update: 19.10.2017].	A2
412	NCT00234494	WHO ICTRP, Christopher Sweeney M. Cisplatin, Gemcitabine and Bevacizumab in Combination for Metastatic Transitional Cell Cancer: NCT00234494, HOG GU04-75; 2005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00234494 [Last Update: 19.10.2017].	A2
413	NCT00237575	WHO ICTRP, University of Kentucky. Randomized Phase III Trial of Leukine® vs Neupogen® in Patients Receiving Cisplatin & Gemcitabine for Urothelial Cancer: NCT00237575, 04-GU-53B; 2005. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00237575 [Last Update: 19.02.2015].	A2
414	NCT00246974	WHO ICTRP, AstraZeneca. Phase II Gemcitabine + Cisplatin +/- Iressa Bladder CCT: NCT00246974, D7913L00063;1839IL/0063; 2005. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00246974 [Last Update: 19.02.2015].	A2
415	NCT00268450	WHO ICTRP, Medical University of South Carolina. Cisplatin, Bevacizumab, and Gemcitabine Followed by Surgery, Bevacizumab, and Paclitaxel in Treating Patients With Locally Advanced Nonmetastatic Bladder Cancer That Can Be Removed By Surgery: NCT00268450, MUSC-AVF-3312;MUSC-HR-15537;GENENTECH-AVF-3312;MUSC-CTO-100892;CDR0000454937; 2005. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00268450 [Last Update: 19.02.2015].	A1
416	NCT00310011	WHO ICTRP, Wake Forest University Health Sciences. Gemcitabine, Paclitaxel, and Cisplatin in Treating Patients With Advanced Cancer of the Urothelium: NCT00310011, CDR0000466059;CCCWFU-BG98-217;AMGEN-CCCWFU-88197;CCCWFU-88197; 2006. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00310011 [Last Update: 20.08.2018].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
417	NCT00389155	WHO ICTRP, Bristol-Myers Squibb. First-Line Treatment of Advanced Bladder Cancer Randomized vs. Gemcitabine ± Vinflunine in Patients Ineligible to Receive Cisplatin-Based Therapy: NCT00389155, CA183-002; 2006. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00389155 [Last Update: 19.02.2015].	A2
418	NCT00445601	WHO ICTRP, Southwest Oncology Group. S0337, Gemcitabine After Surgery in Treating Patients With Newly Diagnosed or Recurrent Bladder Cancer: NCT00445601, S0337;U10CA032102;CDR0000534235; 2007. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00445601 [Last Update: 11.06.2018].	A2
419	NCT00461851	WHO ICTRP, Yale University. Trial of Gemcitabine, Carboplatin, and Sorafenib in Chemotherapy-naïve Patients With Advanced/Metastatic Bladder Carcinoma: NCT00461851, 0609001823; 2007. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00461851 [Last Update: 16.12.2017].	A2
420	NCT00478361	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Gemcitabine, Paclitaxel, Doxorubicin in Metastatic or Unresectable Bladder Cancer With Decreased Kidney Function: NCT00478361, NCI-2009-00154;CDR0000544831;2 U10 CA45809-17;2005-0839; 2007. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00478361 [Last Update: 29.06.2015].	A2
421	NCT00479128	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Bortezomib With Gemcitabine/Doxorubicin in Patients With Urothelial Cancer and Other Solid Tumors: NCT00479128, NCI-2010-00596;2006-0014; 2007. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00479128 [Last Update: 11.06.2018].	A2
422	NCT00490880	WHO ICTRP, Eli Lilly and Company. Neoadjuvant Chemo (Gemcitabine and Cisplatin) With Radical Cystectomy or Radiotherapy in Patients With Bladder Cancer: NCT00490880, B9E-MC-S341;8193; 2007. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00490880 [Last Update: 19.02.2015].	A1
423	NCT00491114	WHO ICTRP, Eli Lilly and Company. Intravesical Chemotherapy Treatment of Superficial Bladder Cancer: NCT00491114, B9E-MC-S340;8192; 2007. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00491114 [Last Update: 19.02.2015].	A2
424	NCT00496301	WHO ICTRP, Spanish Oncology Genito-Urinary Group. Clinical Trial on the Mixture of G, C and S in Treatment of Patients With RCC: NCT00496301, SOGUG-02-06; 2007. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00496301 [Last Update: 19.02.2015].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
425	NCT00556621	WHO ICTRP, Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle. Gemcitabine, Cisplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Bladder Cancer: NCT00556621, CLCC_GEMCIRAV;INCA-RECF0285;GETUG-CLCC-GEMCIRAV;CDR0000574107; 2007. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00556621 [Last Update: 10.08.2015].	A2
426	NCT00585689	WHO ICTRP, University of Michigan Cancer Center. Neoadjuvant ABI-007, Carboplatin and Gemcitabine in Locally Advanced Bladder Cancer: NCT00585689, HUM 13486;UMCC 2007.061; 2007. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00585689 [Last Update: 19.10.2017].	A1
427	NCT00588666	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Phase II Trial of Gemcitabine, Carboplatin, and Bevacizumab in Chemotherapy Naive Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT00588666, 06-006; 2007. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00588666 [Last Update: 19.10.2017].	A2
428	NCT00623064	WHO ICTRP, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. Lapatinib, Cisplatin, Gemcitabine as First-Line Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer: NCT00623064, EORTC-30061;EUDRACT-2006-002976-16;GSK-EORTC-30061;EORTC-30061; 2008. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00623064 [Last Update: 19.02.2015].	A2
429	NCT00627432	WHO ICTRP, Centre Val d'Aurelle - Paul Lamarque. Gemcitabine With Or Without Oxaliplatin in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer: NCT00627432, CLCC-VESUNFIT;RECF0368;SANOFI-AVENTIS-CLCC-VESUNFIT;LILLY-CLCC-VESUNFIT;CDR0000574179; 2008. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00627432 [Last Update: 19.02.2015].	A2
430	NCT00635726	WHO ICTRP, Hellenic Oncology Research Group. Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin (MVAC) Followed by Gemcitabine Plus Cisplatin (GEM+CDDP) in Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer: NCT00635726, CT/07.16; 2008. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00635726 [Last Update: 19.10.2015].	A2
431	NCT00645593	WHO ICTRP, University of Michigan Cancer Center. Study of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Cetuximab in Urothelial Cancer: NCT00645593, UMCC 2007.097; 2008. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00645593 [Last Update: 19.10.2017].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
432	NCT00696007	WHO ICTRP, Lahey Clinic. Neoadjuvant Chemotherapy Plus Nephroureterectomy for Locally Advanced Upper Tract Transitional Cell Cancer: NCT00696007, 2008-039; 2008. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00696007 [Last Update: 19.02.2015].	A1
433	NCT00696579	WHO ICTRP, University Of Perugia. Bacillus of Calmette and Guerin (BCG) Versus Gemcitabine For Intravesical Therapy In High Risk Superficial Bladder Cancer: NCT00696579, EC_ML_003; 2008. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00696579 [Last Update: 19.02.2015].	A2
434	NCT00714948	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Gemcitabine and Split-dose Cisplatin (GC) Plus Sorafenib in Chemotherapy-naïve Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT00714948, 07-168; 2008. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00714948 [Last Update: 19.10.2017].	A2
435	NCT00761241	WHO ICTRP, Benaroya Research Institute. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Gemcitabine/Docetaxel and Oxaliplatin Based Chemo/RT: NCT00761241, IST14087;IRB07124; 2008. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00761241 [Last Update: 19.02.2015].	A1
436	NCT00777491	WHO ICTRP, Radiation Therapy Oncology Group. Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Bladder Cancer That Was Removed by Surgery: NCT00777491, CDR0000616858;RTOG 0712; 2008. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00777491 [Last Update: 11.06.2018].	A1
437	NCT00821327	WHO ICTRP, US Oncology Research. Gemzar, Cisp, Sunitinib Urothelial Ca: NCT00821327, WS356467;06040; 2009. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00821327 [Last Update: 19.10.2017].	A2
438	NCT00847015	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Gemcitabine, Cisplatin, and Sunitinib (GC-S) as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer: NCT00847015, 08-159; 2009. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00847015 [Last Update: 19.10.2017].	A1
439	NCT00859339	WHO ICTRP, Noah Hahn, M.D. Neoadjuvant Cisplatin, Gemcitabine, Sunitinib Malate + Radical Cystectomy for TCC: NCT00859339, HOG GU07-123; 2009. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00859339 [Last Update: 19.10.2017].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
440	NCT00942331	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Gemcitabine Hydrochloride and Cisplatin With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Advanced Urinary Tract Cancer: NCT00942331, NCI-2011-01952;CDR0000649174;CALGB-90601;CALGB-90601;U10CA180821;U10CA031946;NCI-2011-01952; 2009. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00942331 [Last Update: 24.09.2018].	A2
441	NCT00995488	WHO ICTRP, University of Michigan Cancer Center. Trial of Combination ABI-007, Carboplatin, and Gemcitabine for First Line Treatment of Advanced Urothelial Cancer: NCT00995488, HUM00029138;2009.025; 2009. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00995488 [Last Update: 19.10.2017].	A2
442	NCT01007552	WHO ICTRP, Roswell Park Cancer Institute. A Study of Gemcitabine, Capecitabine and Bevacizumab to Treat Cancer of the Gall Bladder or Bile Ducts: NCT01007552, I 150509; 2009. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01007552 [Last Update: 16.12.2017].	A1
443	NCT01104350	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Image-Guided Radiation Therapy for Bladder-Cancer Patients Undergoing Radiotherapy and Concurrent Gemcitabine Chemotherapy: NCT01104350, 10-031; 2010. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01104350 [Last Update: 11.06.2018].	A2
444	NCT01126749	WHO ICTRP, Eisai Inc. Eribulin Mesylate Administered in Combination With Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Alone as First-Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer: NCT01126749, 2009-015915-42;E7389-702; 2010. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01126749 [Last Update: 16.12.2017].	A2
445	NCT01182168	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Gemcitabine and Split-Dose Cisplatin Plus Everolimus (RAD001) in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies: NCT01182168, 10-106; 2010. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01182168 [Last Update: 11.04.2016].	A2
446	NCT01222676	WHO ICTRP, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano. Cisplatin, Gemcitabine Hydrochloride, and Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Transitional Cell Cancer of the Bladder: NCT01222676, CDR0000686602;EUDRACT-2010-022653-41;EU-21077;ITA-MIL-IRCCS-INT-52/10; 2010. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01222676 [Last Update: 19.02.2015].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
447	NCT01259063	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. RAD001 and Intravesical Gemcitabine in BCG-Refractory Primary or Secondary Carcinoma In Situ of the Bladder: NCT01259063, 10-165; 2010. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01259063 [Last Update: 16.12.2017].	A2
448	NCT01261728	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With High-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma: NCT01261728, 10-208; 2010. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01261728 [Last Update: 20.08.2018].	A1
449	NCT01282333	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Veliparib, Cisplatin, and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Advanced Biliary, Pancreatic, Urothelial, or Non-Small Cell Lung Cancer: NCT01282333, UPCI 10-037;CDR0000693751;PCI-10-037;U01CA099168;NCI-2011-02576; 2011. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01282333 [Last Update: 19.02.2015].	A2
450	NCT01326871	WHO ICTRP, Altor Bioscience Corporation. A Study of ALT-801 in Combination With Cisplatin and Gemcitabine in Muscle Invasive or Metastatic Urothelial Cancer: NCT01326871, CA-ALT-801-01-10; 2011. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01326871 [Last Update: 25.04.2016].	A2
451	NCT01342172	WHO ICTRP, Icahn School of Medicine at Mount Sinai. Gemcitabine, Cisplatin, Plus Lenalidomide as First-line Therapy for Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT01342172, GCO 10-1339; 2011. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01342172 [Last Update: 19.10.2017].	A2
452	NCT01343121	WHO ICTRP, Christie Hospital NHS Foundation Trust. Measurement of Gemcitabine Metabolites in Blood and Urine as Predictors of Response to GemX Bladder Radiotherapy: NCT01343121, 10_DOG04_124; 2011. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01343121 [Last Update: 08.02.2016].	A2
453	NCT01352962	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Gemcitabine, Carboplatin, and Lenalidomide for Treatment of Advanced/Metastatic Urothelial Cancer and Other Solid Tumors: NCT01352962, 11-C-0140;110140; 2011. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01352962 [Last Update: 23.07.2018].	A2
454	NCT01426126	WHO ICTRP, Asan Medical Center. Study of Genexol-PM in Patients With Advanced Urothelial Cancer Previously Treated With Gemcitabine and Platinum: NCT01426126, UOSG-AMC-0702; 2011. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01426126 [Last Update: 19.02.2015].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
455	NCT01454089	WHO ICTRP, OncoGenex Technologies. A Phase 2 Study Comparing Chemotherapy in Combination With OGX-427 or Placebo in Patients With Bladder Cancer: NCT01454089, OGX-427-02;OGX-427-02; 2011. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01454089 [Last Update: 17.10.2016].	A1
456	NCT01470443	WHO ICTRP, Samsung Medical Center. Study of GEMOX(Gemcitabine/Oxaliplatin) Versus XELOX(Xeloda/Oxaliplatin) in Advanced Biliary Tract Carcinoma: NCT01470443, 2011-05-070; 2011. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01470443 [Last Update: 16.12.2017].	A1
457	NCT01487915	WHO ICTRP, Asan Medical Center. Gemcitabine-Carboplatin Versus Gemcitabine-Oxaliplatin in Cisplatin-unfit Urothelial Carcinoma: NCT01487915, KCSG-GU10-16;UOSG-AMC-1001; 2011. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01487915 [Last Update: 19.02.2015].	A5
458	NCT01495676	WHO ICTRP, Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle. A Phase II Trial Evaluating an Organ-conserving Strategy by Radiochemotherapy for Muscle-infiltrative Bladder Cancer: NCT01495676, 2011-000408-17;GETUG V04; 2011. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01495676 [Last Update: 16.12.2017].	A2
459	NCT01496534	WHO ICTRP, Matthew Galsky. Phase Ib Study of Gemcitabine Plus Cisplatin or Carboplatin Plus Dovitinib in Patients With Advanced Solid Tumors: NCT01496534, GCO 11-0946; 2011. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01496534 [Last Update: 19.02.2015].	A2
460	NCT01524991	WHO ICTRP, Hoosier Cancer Research Network. First-Line Gemcitabine, Cisplatin + Ipilimumab for Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT01524991, GU10-148; 2012. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01524991 [Last Update: 23.07.2018].	A2
461	NCT01529411	WHO ICTRP, Spanish Oncology Genito-Urinary Group. Clinical Trial With Vinflunine as Maintenance Therapy in Metastatic Urothelial Cancer: NCT01529411, SOGUG2011/02; 2012. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01529411 [Last Update: 19.02.2015].	A1
462	NCT01589094	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Neoadjuvant Dose Dense Gemcitabine and Cisplatin (DD GC) In Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer: NCT01589094, 12-071; 2012. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01589094 [Last Update: 27.08.2018].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
463	NCT01599013	WHO ICTRP, Pierre Fabre Medicament. JAVLOR Association Study in CDDP-unfit Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma: Gemcitabine Versus Carboplatin: NCT01599013, L00070 IN 213 P1; 2012. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01599013 [Last Update: 21.12.2015].	A2
464	NCT01611662	WHO ICTRP, Fox Chase Cancer Center. Gemcitabine Hydrochloride and Cisplatin Before Surgery in Treating Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer: NCT01611662, NCI-2012-00906;IRB#12-015;ERP-GU-052;ERP-GU-052; 2012. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01611662 [Last Update: 16.12.2017].	A1
465	NCT01622660	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Gemcitabine and Pazopanib in Chemotherapy Naïve Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma Ineligible for Cisplatin-based Chemotherapy: NCT01622660, 11-191; 2012. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01622660 [Last Update: 16.12.2017].	A2
466	NCT01625260	WHO ICTRP, Altor BioScience. A Study of ALT-801 in Patients With Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Failure Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: NCT01625260, CA-ALT-801-01-12; 2012. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01625260 [Last Update: 16.12.2017].	A2
467	NCT01639521	WHO ICTRP, University of Southern California. Gemcitabine Hydrochloride and Cisplatin or High-Dose Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin Hydrochloride, and Cisplatin in Treating Patients With Urothelial Cancer: NCT01639521, NCI-2012-00961;4B-10-5; 2012. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01639521 [Last Update: 19.02.2015].	A2
468	NCT01663285	WHO ICTRP, University of Michigan Cancer Center. Clinical Trial Of Neoadjuvant Chemotherapy (NAC)In Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC): NCT01663285, HUM00062285;UMCC 2012.038; 2012. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01663285 [Last Update: 19.10.2017].	A1
469	NCT01697306	WHO ICTRP, Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista. The Impact of Intravesical Gemcitabine and 1/3 Dose Bacillus Calmette-Guerin on the Quality of Life in Superficial Bladder Cancer: NCT01697306, CE 70/06; 2012. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01697306 [Last Update: 19.02.2015].	A2
470	NCT01734798	WHO ICTRP, Cairo University. Adjuvant Post-radical Cystectomy Treatment for Bladder Cancer: NCT01734798, Bladder-02; 2012. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01734798 [Last Update: 19.02.2015].	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
471	NCT01801644	WHO ICTRP, Barmherzige Brüder Vienna. Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Bladder Cancer: NCT01801644, Bladder Cancer-001;Bladder Cancer-001; 2013. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01801644 [Last Update: 19.02.2015].	A1
472	NCT01812369	WHO ICTRP, University Hospital R. Perioperative Chemotherapy for Patients With Locally Advanced Bladder Cancer: NCT01812369, 2011/119/HP; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01812369 [Last Update: 09.01.2017].	A1
473	NCT01828736	WHO ICTRP, Association Pour La Recherche des Thérapeutiques Innovantes en Cancérologie. Efficacy of Combination of Trastuzumab to Gemcitabine - Platinum Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT01828736, CVH-CT 02; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01828736 [Last Update: 16.12.2017].	A1
474	NCT01916109	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Study of Gemcitabine, Carboplatin, and Panitumumab (GCaP) as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer: NCT01916109, 10-103; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01916109 [Last Update: 19.10.2017].	A1
475	NCT01929941	WHO ICTRP, Incyte Corporation. An Open-Label Study of a Novel JAK-inhibitor, INCB047986, Given in Patients With Advanced Malignancies: NCT01929941, INCB 47986-103; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01929941 [Last Update: 29.01.2018].	A2
476	NCT01938573	WHO ICTRP, University of Washington. Sirolimus, Cisplatin, and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Bladder Cancer: NCT01938573, NCI-2013-01614;8027;P30CA015704;8027; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01938573 [Last Update: 16.12.2017].	A2
477	NCT02006667	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of Herceptin (Trastuzumab) Combination Therapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer: NCT02006667, ML17600; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02006667 [Last Update: 19.10.2017].	A2
478	NCT02030574	WHO ICTRP, Brown University. Neoadjuvant Gemcitabine and Fractionated, Weekly Cisplatin For Muscle Invasive Bladder Cancer and Patients Not Candidates For High Dose Cisplatin: NCT02030574, BrUOG 300; 2013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02030574 [Last Update: 19.10.2017].	A1
479	NCT02074189	WHO ICTRP, Southwest Hospital C. Adjuvant Chemotherapy Following Radical Cystectomy to Treat Locally Advanced Bladder Cancer: NCT02074189, 2012XLC02;2012XLC02-1; 2014. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02074189 [Last Update:	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		19.02.2015].	
480	NCT02074241	WHO ICTRP, Southwest Hospital C. Molecular Markers of Chemosensitivity for Bladder Cancer: NCT02074241, 2012XLC02;2012XLC02-2; 2014. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02074241 [Last Update: 19.02.2015].	A1
481	NCT02170090	WHO ICTRP, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Cisplatin Compared to Standard of Care After Curative Intent Resection of Biliary Tract Cancer: NCT02170090, 2012-005078-70;ACTRN12615001283561;ACTICCA-1; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02170090 [Last Update: 02.07.2018].	A1
482	NCT02177695	WHO ICTRP, Southwest Oncology Group. S1314, Co-expression Extrapolation (COXEN) Program to Predict Chemotherapy Response in Patients With Bladder Cancer: NCT02177695, S1314;NCI-2014-00850;U10CA180888;S1314; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02177695 [Last Update: 23.07.2018].	A1
483	NCT02178241	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Gemcitabine Hydrochloride and Eribulin Mesylate in Treating Patients With Bladder Cancer That is Advanced or Cannot Be Removed by Surgery: NCT02178241, NCI-2014-01294;P9653_A02PAMDREVV01;PHII-130;9653;9653;N01CM00038;P30CA093373;NCI-2014-01294; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02178241 [Last Update: 24.09.2018].	A2
484	NCT02202772	WHO ICTRP, James M. McKiernan. Intravesical Cabazitaxel, Gemcitabine, and Cisplatin (CGC) in the Treatment Urothelial Carcinoma of the Bladder: NCT02202772, AAAM8506; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02202772 [Last Update: 09.07.2018].	A2
485	NCT02240017	WHO ICTRP, Institut Claudius Regaud. A Study Evaluating Chemotherapy With Fractionated Cisplatin/Gemcitabine Versus Carboplatin/Gemcitabine in the Treatment of Advanced or Metastatic Urothelial Cancer With Impaired Renal Function: NCT02240017, 13 URO 02; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02240017 [Last Update: 11.06.2018].	A5
486	NCT02240238	WHO ICTRP, NanoCarrier Co., Ltd. Combination Therapy With NC-6004 and Gemcitabine in Advanced Solid Tumors or Non-Small Cell Lung, Biliary and Bladder Cancer: NCT02240238, NC-6004-004A; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02240238 [Last Update: 11.06.2018].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
487	NCT02300610	WHO ICTRP, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. Enzalutamide in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Bladder Cancer: NCT02300610, MCC-17924; 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02300610 [Last Update: 22.01.2018].	A2
488	NCT02363751	WHO ICTRP, Unicancer. Study of Gemcitabine+Platinum Salt+Bevacizumab Combination for Metastatic Collecting Duct Carcinoma (GETUG-AFU 24): NCT02363751, UC-0160/1210; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02363751 [Last Update: 16.12.2017].	A1
489	NCT02364713	WHO ICTRP, Mayo Clinic. MV-NIS or Investigator's Choice Chemotherapy in Treating Patients With Ovarian, Fallopian, or Peritoneal Cancer: NCT02364713, NCI-2015-00133;MC1365;P30CA015083;MC1365; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02364713 [Last Update: 11.06.2018].	A1
490	NCT02365766	WHO ICTRP, Christopher Hoimes, M.D. Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine Therapy in Cis-eligible/Ineligible UC Subjects: NCT02365766, HCRN GU14-188; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02365766 [Last Update: 19.02.2018].	A1
491	NCT02393248	WHO ICTRP, Incyte Corporation. Open-Label, Dose-Escalation Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101): NCT02393248, INCB 54828-101; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02393248 [Last Update: 15.10.2018].	A2
492	NCT02412670	WHO ICTRP, ECOG-ACRIN Cancer Research Group. Chemotherapy Before Surgery in Treating Patients With High Grade Upper Urinary Tract Cancer: NCT02412670, NCI-2014-02267;EA8141;EA8141;U10CA180820;EA8141; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02412670 [Last Update: 20.08.2018].	A1
493	NCT02420847	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. A Two-Dimensional Dose-Finding Study of Ixazomib in Combination With Gemcitabine and Doxorubicin, Followed by a Phase II Extension to Assess the Efficacy of This Combination in Metastatic, Surgically Unresectable Urothelial Cancer: NCT02420847, NCI-2015-00682;2014-0661; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02420847 [Last Update: 20.08.2018].	A2
494	NCT02437370	WHO ICTRP, University of California D. Pembrolizumab and Docetaxel or Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients Urothelial Cancer: NCT02437370, UCDCC#252;UCDCC#252;51521;NCI-2015-00426;723260; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02437370 [Last Update: 16.07.2018].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
495	NCT02446600	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Olaparib or Cediranib Maleate and Olaparib Compared With Standard Platinum-Based Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer: NCT02446600, NCI-2015-00606;NRG-GY004;s16-01480;NRG-GY004;NRG-GY004;U10CA180868;NCI-2015-00606; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02446600 [Last Update: 09.10.2018].	A1
496	NCT02516241	WHO ICTRP, AstraZeneca. Study of MEDI4736 (Durvalumab) With or Without Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Urothelial Cancer: NCT02516241, D419BC00001; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02516241 [Last Update: 15.10.2018].	A5
497	NCT02560038	WHO ICTRP, The University of Texas Health Science Center H. Trial of Paclitaxel Plus Gemcitabine and Cisplatin in Bladder Cancer: NCT02560038, HSC-MS-13-0864;GU-13-102; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02560038 [Last Update: 16.12.2017].	A2
498	NCT02567409	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Cisplatin and Gemcitabine Hydrochloride With or Without ATR Kinase Inhibitor M6620 in Treating Patients With Metastatic Urothelial Cancer: NCT02567409, NCI-2015-01642;PHII-135;9947;9947;N01CM00038;UM1CA186690;UM1CA186717;NCI-2015-01642; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02567409 [Last Update: 15.10.2018].	A2
499	NCT02621151	WHO ICTRP, New York University School of Medicine. Pembrolizumab (MK3475), Gemcitabine, and Concurrent Hypofractionated Radiation Therapy for Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder: NCT02621151, 15-00220; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02621151 [Last Update: 16.12.2017].	A2
500	NCT02631590	WHO ICTRP, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. Copanlisib (BAY 80-6946) in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Cholangiocarcinoma: NCT02631590, MCC-18435; 2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02631590 [Last Update: 09.10.2018].	A1
501	NCT02665039	WHO ICTRP, Dr Anders Ullén. A Trial With Vinflunine in Patients With Metastatic Bladder Cancer and Impaired Renal Function: NCT02665039, NUCOG I; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02665039 [Last Update: 11.06.2018].	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
502	NCT02690558	WHO ICTRP, UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy: NCT02690558, LCCC 1520; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02690558 [Last Update: 11.06.2018].	A1
503	NCT02695771	WHO ICTRP, Spectrum Health Hospitals. The Bladder Instillation Comparison Study: NCT02695771, Version 4 Date: 04.08.2016; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02695771 [Last Update: 16.12.2017].	A2
504	NCT02716961	WHO ICTRP, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. Transurethral Resection of Bladder Tumor (TURBT) Combined With Adjuvant Intravenous GC Chemotherapy for Non-muscle-invasive Bladder Cancer: NCT02716961, 2015-SR-193; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02716961 [Last Update: 11.04.2016].	A1
505	NCT02720367	WHO ICTRP, Taris Biomedical LLC. Safety and Tolerability of TAR-200 mg in Subjects With Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: NCT02720367, 2016-000099-66;TAR-200-102; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02720367 [Last Update: 11.06.2018].	A2
506	NCT02722538	WHO ICTRP, Taris Biomedical LLC. Safety and Tolerability of GemRIS 225 mg in Subjects With Muscle-Invasive Bladder Cancer: NCT02722538, TAR-200-101; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02722538 [Last Update: 11.06.2018].	A2
507	NCT02723838	WHO ICTRP, Oncolytics Biotech. Study of Intratumoral REOLYSIN® in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy in Muscle-invasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: NCT02723838, REO 023; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02723838 [Last Update: 16.12.2017].	A2
508	NCT02807636	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: NCT02807636, 2016-000250-35;WO30070; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02807636 [Last Update: 10.09.2018].	A2
509	NCT02853305	WHO ICTRP, Merck Sharp & Dohme Corp. Study of Pembrolizumab With or Without Platinum-based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Urothelial Carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361): NCT02853305, 2015-005731-41;163458;MK-3475-361;3475-361; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02853305 [Last Update: 18.06.2018].	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
510	NCT02867865	WHO ICTRP, Tata Memorial Hospital. Perioperative Therapy Preoperative Chemotherapy Versus Chemoradiotherapy in Locally Advanced Gall Bladder Cancers: NCT02867865, 1652; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02867865 [Last Update: 22.08.2016].	A1
511	NCT02885974	WHO ICTRP, Baylor College of Medicine. Celecoxib With Chemotherapy in Localized, Muscle-Invasive Bladder Cancer: NCT02885974, H-36486; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02885974 [Last Update: 27.08.2018].	A2
512	NCT02887248	WHO ICTRP, SCRI Development Innovations, LLC. Nab-paclitaxel Plus Gemcitabine as First-line Therapy for Cisplatin-ineligible or Cisplatin-incurable Advanced Urothelial Carcinoma: NCT02887248, SCRI GU 124; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02887248 [Last Update: 12.03.2018].	A2
513	NCT02944357	WHO ICTRP, Mayo Clinic. Gemcitabine Hydrochloride, Cisplatin, and AGS-003-BLD in Treating Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Surgery: NCT02944357, NCI-2016-01517;MC1452;P30CA015083;MC1452; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02944357 [Last Update: 16.12.2017].	A2
514	NCT02969083	WHO ICTRP, The European Uro-Oncology Group. Feasibility of Neo-adjuvant Versus Adjuvant Chemotherapy in Upper Tract Urothelial Carcinoma: NCT02969083, EudraCT 2016-004017-27; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02969083 [Last Update: 11.06.2018].	A1
515	NCT02989584	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Phase II Study of Atezolizumab in Combination With Cisplatin + Gemcitabine Before Surgery to Remove the Bladder Cancer: NCT02989584, 16-1428; 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02989584 [Last Update: 01.10.2018].	A1
516	NCT03027284	WHO ICTRP, Eli Lilly and Company. A Study of Merestinib (LY2801653) in Japanese Participants With Advanced or Metastatic Cancer: NCT03027284, I3O-JE-JSBG;16330; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03027284 [Last Update: 09.10.2018].	A2
517	NCT03051373	WHO ICTRP, Chinese PLA General Hospital. Phase 2 Trial of Nab-paclitaxel Plus S-1 vs Gemcitabine Plus Cisplatin as 1-line Chemotherapy of Patients With Local Advanced and/or Metastatic Transitional Cell Carcinoma of Urothelial Tract: NCT03051373, BY-001; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03051373 [Last Update: 16.12.2017].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
518	NCT03061630	WHO ICTRP, Samsung Medical Center. A Prospective Study of Neoadjuvant Chemotherapy With Gemcitabine/Platinum in Muscle-Invasive or Locally-Advanced Urothelial Carcinoma of Bladder: NCT03061630, 2017-01-006; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03061630 [Last Update: 16.12.2017].	A1
519	NCT03062059	WHO ICTRP, National Cancer Center K. The Effectiveness and Safety of Intravesical Gemcitabine Instillation to Prevent Intravesical Recurrence: NCT03062059, InstiGem; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03062059 [Last Update: 16.12.2017].	A2
520	NCT03085914	WHO ICTRP, Incyte Corporation. A Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723): NCT03085914, 2016-004678-16;24360-207 / ECHO-207; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03085914 [Last Update: 16.07.2018].	A2
521	NCT03093909	WHO ICTRP, M.D. Anderson Cancer Center. Study of Aerosol Gemcitabine in Patients With Solid Tumors and Pulmonary Metastases: NCT03093909, G-16-300;2015-0720; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03093909 [Last Update: 18.01.2018].	A2
522	NCT03093922	WHO ICTRP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Study of Two Dosing Schedules of Atezolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment for Metastatic Bladder Cancer: NCT03093922, 16-1621; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03093922 [Last Update: 09.07.2018].	A2
523	NCT03294304	WHO ICTRP, Masonic Cancer Center UoM. BLASST-1 (Bladder Cancer Signal Seeking Trial): Nivolumab, Gemcitabine, and Cisplatin in Treatment of Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) Undergoing Cystectomy: NCT03294304, 2017LS039; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03294304 [Last Update: 09.10.2018].	A2
524	NCT03317496	WHO ICTRP, Pfizer. Safety And Efficacy Study Of Avelumab Plus Chemotherapy With Or Without Other Anti-Cancer Immunotherapy Agents In Patients With Advanced Malignancies: NCT03317496, B9991023;2017-001741-27;JAVELIN CHEMOTHERAPY MEDLEY;B9991023; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03317496 [Last Update: 15.10.2018].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
525	NCT03324282	WHO ICTRP, University Hospital B. First-line Gemcitabine/Cisplatin +/- Avelumab in Locally Advanced or Metastatic Bladder Carcinoma: NCT03324282, CHUBX 2016/33; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03324282 [Last Update: 20.08.2018].	A2
526	NCT03389438	WHO ICTRP, Beijing Huanxing Cancer Hospital. Autologous Cellular Immunotherapy in Patients With Metastatic Bladder Urothelial Carcinoma: NCT03389438, BeijingHCH; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03389438 [Last Update: 22.01.2018].	A2
527	NCT03390595	WHO ICTRP, Associació per a la Recerca Oncologica, Spain. Avelumab Plus Carboplatin-gemcitabine in Urothelial Carcinoma: NCT03390595, 2017-004260-36;MS100070_0160; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03390595 [Last Update: 20.08.2018].	A5
528	NCT03404791	WHO ICTRP, Taris Biomedical LLC. Safety and Tolerability of TAR-200 in Subjects With Muscle-Invasive Bladder Cancer Who Are Unfit for Radical Cystectomy: NCT03404791, TAR-200-103; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03404791 [Last Update: 11.06.2018].	A2
529	NCT03451331	WHO ICTRP, Matthew Galsky. Gemcitabine + Carboplatin + Nivolumab Versus Gemcitabine + Oxaliplatin + Nivolumab in Cisplatin-ineligible Patients With Metastatic Urothelial Cancer: NCT03451331, HCRN GU16-287; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03451331 [Last Update: 09.10.2018].	A2
530	NCT03473574	WHO ICTRP, AIO-Studien-gGmbH. Durvalumab and Tremelimumab With Gemcitabine or Gemcitabine/Cisplatin Compared to Gemcitabine/Cisplatin in CCA Patients: NCT03473574, 2017-001538-25;AIO-HEP-0117; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03473574 [Last Update: 02.07.2018].	A2
531	NCT03518320	WHO ICTRP, Taris Biomedical LLC. Safety and Tolerability of TAR-200 and Nivolumab in Subjects With Muscle-Invasive Bladder Cancer: NCT03518320, TAR-200-104; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03518320 [Last Update: 27.08.2018].	A2
532	NCT03520231	WHO ICTRP, University Health Network T. Study Comparing Denosumab With Standard Treatment in Urothelial Cancer Patients With Bone Metastases: NCT03520231, DENIM; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03520231 [Last Update: 01.10.2018].	A5

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
533	NCT03558087	WHO ICTRP, Matthew Galsky. Gemcitabine, Cisplatin, Plus Nivolumab in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer With Selective Bladder Sparing: NCT03558087, HCRN GU16-257; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03558087 [Last Update: 09.10.2018].	A2
534	NCT03607643	WHO ICTRP, Leaf Vertical Inc. A Study of the Efficacy of Cannabidiol in Patients With Multiple Myeloma, Glioblastoma Multiforme, and GI Malignancies: NCT03607643, Olympian; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03607643 [Last Update: 20.08.2018].	A1
535	NCT03609216	WHO ICTRP, Alliance for Clinical Trials in Oncology. Gemcitabine Hydrochloride and Cisplatin in Treating Participants With Invasive Bladder Urothelial Cancer: NCT03609216, NCI-2018-01531;U10CA180821;A031701; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03609216 [Last Update: 17.09.2018].	A2
536	NCT03661320	WHO ICTRP, Bristol-Myers Squibb. A Study of Chemo Only Versus Chemo Plus Nivo With or Without BMS-986205, Followed by Post- Surgery Therapy With Nivo or Nivo and BMS-986205 in Patients With MIBC: NCT03661320, 2017-004692-31;CA017-078; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03661320 [Last Update: 17.09.2018].	A1
537	NCT03668418	WHO ICTRP, University of Pisa. Xenotransplantation of Primary Cancer Samples in Zebrafish Embryos: NCT03668418, 70213; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03668418 [Last Update: 24.09.2018].	A1
538	NCT03678883	WHO ICTRP, Actuate Therapeutics Inc. 9-ING-41 in Patients With Advanced Cancers: NCT03678883, 1801; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03678883 [Last Update: 09.10.2018].	A2
539	NCT03682068	WHO ICTRP, AstraZeneca. Study of Durvalumab Given With Chemotherapy, Durvalumab in Combination With Tremelimumab Given With Chemotherapy, or Chemotherapy in Patients With Unresectable Urothelial Cancer: NCT03682068, D933SC00001; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03682068 [Last Update: 01.10.2018].	A5
540	NTR6183	WHO ICTRP, Antoni van Leeuwenhoek. Phase 0 proof of concept trial: determination of the pharmacokinetics after administration of a microdose gemcitabine: NTR6183, N16GEM; 2016. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=6183 [Last Update: 15.10.2018].	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
EU-CTR			
541	2004-000028-34	EudraCT, Eli Lilly and Company Limited. A randomised Phase 3 Trial of ALIMTA and Cisplatin versus GEMZAR and Cisplatin in Patients with locally advanced or metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: 2004-000028-34, H3E-MC-JMDB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000028-34 . Last Update: 00_0000	A1
542	2004-002425-52	EudraCT, Eli Lilly and Company Limited. A Phase 3 Study of Pemetrexed Plus Best Supportive Care versus Best Supportive Care As Maintenance Therapy Immediately Following Induction Treatment For Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: 2004-002425-52, H3E-MC-JMEN(a). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002425-52 . Last Update: 00_0000	A1
543	2004-003055-40	EudraCT, SONUS Pharmaceuticals Inc. A PHASE 2 MULTICENTER EVALUATION OF THE SAFETY AND EFFICACY OF TOCOSOL (r) PACLITAXEL (S-8184 PACLITAXEL INJECTABLE EMULSION) IN PATIENTS WITH METASTATIC OR LOCALLY ADVANCED, UNRESECTABLE TRANSITIONA: 2004-003055-40, SON-8184-1073. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003055-40 . Last Update: 00_0000	A2
544	2004-003906-81	EudraCT, Oncology Institute of Vilnius University. Chemoradiation with once weekly gemcitabine for invasive bladder cancer: 2004-003906-81, A7-2. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003906-81 . Last Update: 00_0000	A2
545	2004-005181-20	EudraCT, Novartis Pharma Services AG. A randomized, parallel group, open-label, active controlled, multicenter Phase III trial of Patupilone (EPO906) versus pegylated liposomal doxorubicin (Doxil/Caelyx) in taxane/platinum refractory/r: 2004-005181-20, CEPO906A2303. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005181-20 . Last Update: 00_0000	A1
546	2004-005241-36	EudraCT, ACROSS Group. Phase II clinical trial of Cisplatin, Gemcitabine and Trastuzumab (Herceptin(r)) as first line treatment of advanced irresectable transitional-cell urothelial carcinoma with overexpression of C-erbB-2: 2004-005241-36. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005241-36 . Last Update: 00_0000	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
547	2005-000053-30	EudraCT, Pfizer Inc. - La Jolla laboratories. A randomized phase 2 study of the anti-angiogenesis agent AG-013736 in combination with gemcitabine in patients with chemotherapy-naïve advanced pancreatic cancer preceded by a phase 1 portion: 2005-000053-30, A4061016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000053-30 . Last Update: 00_0000	A1
548	2005-000192-17	EudraCT, Barts & The London NHS Trust. Gemcitabine and Oxaliplatin in the treatment of locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract in patients with impaired renal function and patients who have progr: 2005-000192-17, GO-80, V1 18 Mar 05. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000192-17 . Last Update: 00_0000	A2
549	2005-001912-38	EudraCT, ACROSS. PHASE II TRIAL OF THE COMBINATION OF GEMCITABINE AND OXALIPLATIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC ADENOCARCINOMA OF UNKNOWN PRIMARY SITE Estudio fase II de la combinación de gemcitabina: 2005-001912-38, ACR-CMOD / 2005-2. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001912-38 . Last Update: 00_0000	A1
550	2005-003733-40	EudraCT, Bristol-Myers Squibb International Corporation. A Multicenter, Randomized Double-Blind Phase II/III Study in the First-Line Treatment of Advanced Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Urothelium Comparing Vinflunine/Gemcitabine to Placebo/Gem: 2005-003733-40, CA183-002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003733-40 . Last Update: 00_0000	A2
551	2005-003888-23	EudraCT, University College London. A phase II multicentre trial of CVP, rituximab and gemcitabine for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large b-cell lymphoma considered unsuitable for r-chop chemotherapy: 2005-003888-23, 09/2005/2007. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003888-23 . Last Update: 00_0000	A1
552	2005-006098-29	EudraCT, Universitätsklinikum Essen. Prospektiv, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-II- Studie zum Vergleich der Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin und Sorafenib (BAY 43-9006) versus Gemcitab: 2005-006098-29, AB 31/05 - RUTT 204. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006098-29 . Last Update: 00_0000	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
553	2006-000461-10	EudraCT, The Royal Liverpool University Hospital NHS Trust. A prospective, phase III, controlled, multicentre, randomised clinical trial comparing combination gemcitabine and capecitabine therapy with concurrent and sequential chemoimmunotherapy using a tel: 2006-000461-10, ISRCTN43482138. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000461-10 . Last Update: 00_0000	A1
554	2006-000703-42	EudraCT, ROCHE. A phase III randomized trial of trastuzumab continuation vs discontinuation in combination with 2nd-line chemotherapy after progression on a 1st-line trastuzumab-chemotherapy combination for HER2: 2006-000703-42, ML 18742. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000703-42 . Last Update: 00_0000	A1
555	2006-001238-41	EudraCT, AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO DI MODENA. Phase II trial of Erlotinib in combination with increasing dose of gemcitabine given as fixed dose rate infusion in advanced pancreatic cancer: 2006-001238-41, 2006-001238-41. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001238-41 . Last Update: 00_0000	A1
556	2006-002737-21	EudraCT, OSPEDALE ONCOLOGICO DI BARI. A randomized phase II study in the advanced or metastatic transitional cell urotelium carcinoma between Gemcitabine + Cisplatin e Gemcitabine + Cisplatin + Taxolo: 2006-002737-21, om 2002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002737-21 . Last Update: 00_0000	A2
557	2006-005306-31	EudraCT, Eli Lilly and Company Limited. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Pemetrexed and Cisplatin plus Enzastaurin versus Pemetrexed and Cisplatin plus Placebo in Chemo-naive Patients with Advanced, Unresectable: 2006-005306-31, H6Q-MC-S021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005306-31 . Last Update: 00_0000	A1
558	2007-001568-66	EudraCT, Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA. A randomized, double-blind phase 3 study of gemcitabine plus AG-013736 versus gemcitabine plus placebo for the first-line treatment of patients with locally advanced, unresectable or metastatic pan: 2007-001568-66, A4061028. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001568-66 . Last Update: 00_0000	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
559	2007-001942-42	EudraCT, AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA "S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO". Pharmacokinetic-clinical study of intravesical gemcitabine in patients with marker lesion of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: 2007-001942-42, GEMCITABINA INTRAVESCICALE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001942-42 . Last Update: 00_0000	A2
560	2007-001943-23	EudraCT, Sanofi-Aventis Recherche et Developpement. Randomized Study of LAROTAXEL + Cisplatin (LC) vs. Gemcitabine + Cisplatin (GC) in the First Line Treatment of Locally Advanced/Metastatic Urothelial Tract or Bladder Cancer: 2007-001943-23, EFC6668. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001943-23 . Last Update: 00_0000	A2
561	2007-004102-27	EudraCT, SciClone Pharmaceuticals I. A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of RP101 in Combination with Gemcitabine Administered as First-Line Treatment to Subjects with Unre: 2007-004102-27, SCI-RP-Pan-P2-001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004102-27 . Last Update: 00_0000	A1
562	2007-004299-38	EudraCT, The University of Liverpool. European Study Group for Pancreatic Cancer - Trial 4. Combination versus single agent chemotherapy in resectable pancreatic ductal and peri-ampullary cancers: 2007-004299-38, ESPAC-4Version:7Date:21/07/2011. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004299-38 . Last Update: 00_0000	A1
563	2007-007591-42	EudraCT, Cardiff University. A Phase II single-arm trial to evaluate cisplatin and gemcitabine chemotherapy in combination with sunitinib for first-line treatment of patients with advanced transitional carcinoma of the urothelium: 2007-007591-42, SPON416-07(WCTU011). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007591-42 . Last Update: 00_0000	A2
564	2007-007615-82	EudraCT, Cardiff University. A Phase I/II single-arm trial to evaluate the combination of cisplatin and gemcitabine with the mTOR inhibitor temsirolimus for treatment of advanced cancers, including first-line treatment of pati: 2007-007615-82, SPON417-07. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007615-82 . Last Update: 00_0000	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
565	2008-000245-55	EudraCT, GYN Research GmbH. Phase II Study Evaluating PegLiposomal Doxorubicin (PLD) and Carboplatin Combination Chemotherapy in Gynecological Sarcomas and Mixed Epithelial-Mesenchymal Tumors: 2008-000245-55, AGO-GYN 7. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000245-55 . Last Update: 00_0000	A1
566	2008-000517-30	EudraCT, The Royal Marsden Hospital NHS Trust. A multicentre randomised phase II clinical study of UFT/leucovorin (LV), radiotherapy with or without cetuximab following induction gemcitabine plus capecitabine in patients with locally advanced p: 2008-000517-30, 3065. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000517-30 . Last Update: 00_0000	A1
567	2008-005870-11	EudraCT, Novartis Farmaceutica S.A. Estudio de fase II multicéntrico, no aleatorizado, abierto para explorar TKI258 en pacientes con carcinoma urotelial avanzado con FGFR3 mutado o FGFR3 natural: 2008-005870-11, CTKI258A2201. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005870-11 . Last Update: 00_0000	A2
568	2008-006209-17	EudraCT, Eli Lilly and Company. A Phase 1/Randomized Phase 2 Study to Evaluate LY2603618 in Combination with Gemcitabine in Patients with Pancreatic Cancer: 2008-006209-17, I2I-MC-JMMC. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006209-17 . Last Update: 00_0000	A1
569	2008-006214-26	EudraCT, Hoosier Oncology Group. Phase II Trial of Neoadjuvant Cisplatin, Gemcitabine and Sunitinib Malate followed by radical cystectomy for transitional Cell Carcinoma (TCC) of the bladder: 2008-006214-26, GU07-123. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006214-26 . Last Update: 00_0000	A1
570	2009-009470-27	EudraCT, University Hospitals of Leicester NHS Trust. PHASE II TRIAL OF THE EFFECT OF GEMCITABINE WITH INTRAVENOUS OMEGA 3 FISH OIL INFUSION IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE PANCREATIC ADENOCARCINOMA: 2009-009470-27, Version 1 20/11/2008. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009470-27 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
571	2009-010140-33	EudraCT, Cardiff University. A randomised phase II Trial of carboplatin and gemcitabine +/- vandetanib in first line treatment Of advanced Urothelial cell Cancer in patients who are not suitable to receive cisplatin: 2009-010140-33, SPON672-09. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010140-33 . Last Update: 00_0000	A1
572	2009-011882-10	EudraCT, FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer). Intensified (Fédération, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (I-MVAC) with or without panitumumab as first-line treatment of advanced urothelial carcinoma in patients without H-Ras nor K-Ras mu: 2009-011882-10, GETUG-AFU 19/0901. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011882-10 . Last Update: 00_0000	A2
573	2009-014383-18	EudraCT, Medizinische Hochschule Hannover. A single arm, open-label multicenter phase II trial of everolimus in patients with relapsed/refractory germ cell cancer: 2009-014383-18, CRAD001CDE21T. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014383-18 . Last Update: 00_0000	A1
574	2009-015119-42	EudraCT, GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hämatologie und Onkologie mbH. An open-label, randomised, multicentre, phase II study to evaluate the efficacy of chemotherapy with gemcitabine and cisplatin in combination with the EGF receptor antibody panitumumab (GemCisP) ve: 2009-015119-42, GMIHO-007/2008_AG48. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015119-42 . Last Update: 00_0000	A2
575	2009-016027-62	EudraCT, GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACION EN SARCOMAS. ENSAYO CLÍNICO, FASE II, ABIERTO, NO CONTROLADO, MULTICÉNTRICO Y PROSPECTIVO, DE QUIMIOTERAPIA INTENSIVA, CIRUGÍA Y RADIOTERAPIA EN SARCOMA DE EWING DE NIÑOS Y ADULTOS JÓVENES: 2009-016027-62, GEIS-21. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016027-62 . Last Update: 00_0000	A1
576	2010-018850-11	EudraCT, Medizinische Hochschule Hannover. Panitumumab in combination with cisplatin/gemcitabine chemotherapy in patients with cholangiocarcinomas - a randomized clinical phase II study - PiCCA Study: 2010-018850-11, MHH_CCA_AG54. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018850-11 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
577	2010-020188-19	EudraCT, Oncology Department. Intra-hepatic chemotherapy with oxaliplatin every second week in combination with systemic gemcitabine and capecitabine and in patients with a KRAS-wild type tumour in combination with cetuximab in: 2010-020188-19, 1003. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020188-19 . Last Update: 00_0000	A1
578	2010-020620-22	EudraCT, Pierre Fabre Medicament. Randomized phase II study assessing the combination of Vinflunine with Gemcitabine and Vinflunine with Carboplatin in patients ineligible to cisplatin with advanced or metastatic transitional cell: 2010-020620-22, L00070 IN 213 PI. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020620-22 . Last Update: 00_0000	A2
579	2010-021951-26	EudraCT, University of Liverpool. VIP: A prospective, phase II, double blinded, multicentre, randomised clinical trial comparing combination gemcitabine and vandetanib therapy with gemcitabine therapy alone in locally advanced or m: 2010-021951-26, UoL000621/R&D3963. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021951-26 . Last Update: 00_0000	A1
580	2010-022653-41	EudraCT, ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI. Phase II study of neoadjuvant cisplatin and gemcitabine plus sorafenib for patients with transitional cell carcinoma of the bladder: 2010-022653-41, INT52/10. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022653-41 . Last Update: 00_0000	A1
581	2010-024292-30	EudraCT, Pharma Mar, S.A. Sociedad Unipersonal. A Phase II Study of PM01183 as Second-line Treatment in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer: 2010-024292-30, PM1183-B-001-10. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024292-30 . Last Update: 00_0000	A1
582	2011-000211-64	EudraCT, Eli Lilly and Company. A Phase 1b/2 Study with Gemcitabine and LY2157299 for Patients with Metastatic Cancer (Phase 1b) and Advanced or Metastatic Unresectable Pancreatic Cancer (Phase 2): 2011-000211-64, H9H-MC-JBAJ. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000211-64 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
583	2011-000272-34	EudraCT, Pierre Fabre Medicament. Phase II study assessing the maintenance treatment with vinflunine after first-line therapy with gemcitabine and cisplatin in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the: 2011-000272-34, L00070-IN-214-P1. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000272-34 . Last Update: 00_0000	A1
584	2011-000618-20	EudraCT, European Organization for the Research and Treatment of Cancer. A PHASE II-R and A PHASE III TRIAL EVALUATING BOTH *ERLOTINIB (PH II-R) AND CHEMORADIATION (PH III) AS ADJUVANT TREATMENT FOR PATIENTS WITH RESECTED HEAD OF PANCREAS ADENOCARCINOMA: 2011-000618-20, 40084-22084. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000618-20 . Last Update: 00_0000	A1
585	2011-001271-39	EudraCT, Spanish Oncology Genito-Urinary Group. Estudio en fase II aleatorizado de vinflunina en monoterapia como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer avanzado o metastásico de células de transición del urotelio que obtengan benefici: 2011-001271-39, SOGUG2011/02. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001271-39 . Last Update: 00_0000	A1
586	2011-002424-41	EudraCT, OncoGenex Technologies I. A Randomized, Double-blind Phase 2 Study Comparing Gemcitabine and Cisplatin in Combination with OGX-427 or Placebo in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma: 2011-002424-41, OGX-427-02. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002424-41 . Last Update: 00_0000	A2
587	2011-002577-33	EudraCT, Institute of Cancer Research. A Phase III randomised trial of Peri-Operative chemotherapy versus sUrveillance in upper Tract urothelial cancer: 2011-002577-33, ICR-CTSU/2011/10031. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002577-33 . Last Update: 00_0000	A1
588	2011-004072-10	EudraCT, University of Leeds. FGFR Inhibition for Epithelial Solid Tumours: a Phase Ib trial of AZD4547 in combination with gemcitabine and cisplatin: 2011-004072-10, MO11/9803. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004072-10 . Last Update: 00_0000	A2
589	2011-004585-15	EudraCT, Charité - Universitätsmedizin Berlin. Single -arm, multicenter phase-II trial for catumaxomab and chemotherapy in patients with recurrent ovarian cancer to investigate the feasibility and clinical activity of initial intraperitoneal ca: 2011-004585-15, Cat-Ovar_2011. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004585-15 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Update: 00_0000	
590	2012-000382-20	EudraCT, ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI. Peritoneal Mesothelioma: Optimize Outcomes by the Integration of new Prognostic Factors and Potential Therapeutic Targets in a Individualized Treatment based on Molecular Characterization and Chemo: 2012-000382-20, DMPMtarget012. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000382-20 . Last Update: 00_0000	A1
591	2012-001705-24	EudraCT, Hellenic Cooperative Oncology Group. Phase II single-arm study of first line treatment with gemcitabine and pazopanib in patients with inoperable locally advanced or metastatic biliary tree cancer (cholangiocarcinoma or gallbladder ca: 2012-001705-24, HE37/12. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001705-24 . Last Update: 00_0000	A1
592	2012-002852-17	EudraCT, EORTC. A Phase III Randomised Trial of Gemcitabine plus Docetaxel followed by Doxorubicin versus observation for uterus-limited, high grade uterine leiomyosarcoma: 2012-002852-17, GOG-0277. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002852-17 . Last Update: 00_0000	A1
593	2012-003669-17	EudraCT, University Medical Center Hamburg-Eppendorf. Sequential neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) followed by curative surgery vs. primary surgery alone for resectable, non-metastasized pancreatic adenocarcinoma (NEOPA): 2012-003669-17, NEOPA. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003669-17 . Last Update: 00_0000	A1
594	2012-003810-15	EudraCT, Universitätsmedizin Greifswald. Pazopanib vs. Pazopanib plus Gemcitabine in patients with relapsed or metastatic uterine leiomyosarcomas or uterine carcinosarcomas: a multi-center, randomized phase-II clinical trial of the NOGGO: 2012-003810-15, PazoDoble. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003810-15 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
595	2012-004125-24	EudraCT, AGO Research GmbH. A prospective, randomized Phase III trial of carboplatin/gemcitabine/bevacizumab vs. carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin/bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian ca: 2012-004125-24, AGO-OVAR2.21. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004125-24 . Last Update: 00_0000	A1
596	2012-004895-21	EudraCT, The Clatterbridge Cancer Centre NHS Foundation Trust. Phase II randomised placebo controlled NEOadjuvant chemotherapy study of Nintedanib with Gemcitabine and Cisplatin in locally advanced muscle invasive BLADder cancEr: 2012-004895-21, NEO-BLADE. Last Update: 00_0000	A1
597	2012-005078-70	EudraCT, The Clatterbridge Cancer Centre NHS Foundation Trust. Phase II randomised placebo controlled NEOadjuvant chemotherapy study of Nintedanib with Gemcitabine and Cisplatin in locally advanced muscle invasive BLADder cancEr: 2012-004895-21, NEO-BLADE. Last Update: 00_0000	A1
598	2013-001323-38	EudraCT, University Medical Center Hamburg-Eppendorf. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) A ran: 2012-005078-70, ACTICCA-1. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005078-70 . Last Update: 00_0000	A1
599	2013-002417-35	EudraCT, Department of Oncology, Karolinska University Hospital. A multicenter, randomized phase II trial of vinflunine/gemcitabine versus carboplatin /gemcitabine as first line treatment in patients with metastatic urothelial carcinoma unfit for cisplatin based: 2013-002417-35, NUCOGI-VINGEM. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002417-35 . Last Update: 00_0000	A5
600	2013-004810-16	EudraCT, Taiho Oncology Inc. PHASE 1/2 STUDY OF TAS-120 IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS HARBORING FGF/FGFR ABERRATIONS: 2013-004810-16, TPU-TAS-120-101. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004810-16 . Last Update: 00_0000	A2
601	2013-005087-25	EudraCT, FUNDACION HOSPITAL DE MADRID. Gemcitabine plus nab-paclitaxel versus folfirinnox as neoadjuvant treatment in patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. NeoPAN Study: 2013-005087-25, NeoPAN01-2013. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005087-25 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
602	2013-005486-39	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF MPDL3280A IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER: 2013-005486-39, GO29293. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005486-39 . Last Update: 00_0000	A2
603	2014-000323-25	EudraCT, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: 2014-000323-25, MK-3475-024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25 . Last Update: 00_0000	A1
604	2014-003231-19	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI 'PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR M: 2014-003231-19, GO29294. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003231-19 . Last Update: 00_0000	A1
605	2014-003656-31	EudraCT, University College London. Addition of stereotactic body radiotherapy to systemic chemotherapy in locally advanced biliary tract cancers: 2014-003656-31, UCL/14/0174. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003656-31 . Last Update: 00_0000	A1
606	2014-004653-14	EudraCT, The Clatterbridge Cancer Centre NHS Foundation Trust. A Phase III, open label, multicentre randomised clinical study comparing Acelarin (NUC-1031) with Gemcitabine in patient with metastatic pancreatic carcinoma. (ACELARATE): 2014-004653-14, UoL000097. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004653-14 . Last Update: 00_0000	A1
607	2014-004981-52	EudraCT, University Hospital Essen. Nab-Paclitaxel (Abraxane(r)) and Gemcitabine as first line therapy in patients with cholangiocarcinoma ineligible for cisplatin-based chemotherapy - a pilot study The NACHO trial (GEMNABCCC-001): 2014-004981-52, GEMNABCCC-001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004981-52 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
608	2014-005396-82	EudraCT, Pierre Fabre Medicament. Randomized phase III study comparing vinflunine-gemcitabine and gemcitabine-carboplatin combinations in patients ineligible to cisplatin with advanced or metastatic urothelial carcinoma: 2014-005396-82, L00070IN312P1. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005396-82 . Last Update: 00_0000	A5
609	2015-001633-24	EudraCT, AstraZeneca AB. A Phase III, Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in: 2015-001633-24, D419BC00001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001633-24 . Last Update: 00_0000	A5
610	2015-002066-24	EudraCT, The All Ireland Cooperative Oncology Research Group. A Multi-Institutional, Single Arm, Two-Stage Phase II Trial of Nab-Paclitaxel and Gemcitabine for First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma: 2015-002066-24, PrE0204. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002066-24 . Last Update: 00_0000	A1
611	2015-003262-86	EudraCT, Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017. A PHASE 3, MULTICENTER, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) PLUS BEST SUPPORTIVE CARE VERSUS BEST SUPPORTIVE CARE ALONE AS A MAINTENANCE TREATMENT: 2015-003262-86, B9991001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003262-86 . Last Update: 00_0000	A1
612	2015-003639-37	EudraCT, AstraZeneca AB. A Phase Ib and II Open-Label, Multi-Center Study of MEDI4736 Evaluated in Different Combinations in Patients with Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: 2015-003639-37, D4198C00003. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003639-37 . Last Update: 00_0000	A1
613	2015-004062-29	EudraCT, University Hospital Southampton NHS Trust. SGI-110 to potentiate platinum response: A phase Ib/randomised IIa open label clinical trial combining SGI-110 with cisplatin and gemcitabine chemotherapy: 2015-004062-29, RHMCAN1142. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004062-29 . Last Update: 00_0000	A2

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
614	2015-004467-36	EudraCT, Sierra Oncology, Inc. A Phase 1/2 Trial of Oral SRA737 (a Chk1 Inhibitor) Given in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin or Gemcitabine Alone in Subjects with Advanced Cancer: 2015-004467-36, SRA737-02. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004467-36 . Last Update: 00_0000	A2
615	2015-004699-31	EudraCT, Eli Lilly and Company. Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of Ramucirumab or Merestinib or Placebo plus Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment in Patients with Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer: 2015-004699-31, I3O-MC-JSBF. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004699-31 . Last Update: 00_0000	A1
616	2015-005731-41	EudraCT, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Car: 2015-005731-41, 3475-361. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005731-41 . Last Update: 00_0000	A5
617	2016-000084-16	EudraCT, NanoCarrier Co L. A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Trial of NC-6004 (Nanoparticle Cisplatin) plus Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors or Squamous Non-Small Cell Lung, Biliary Tract, and Blad: 2016-000084-16, NC-6004-004A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000084-16 . Last Update: 00_0000	A2
618	2016-000250-35	EudraCT, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI?PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH GEMCITABINE/CARBOPLATIN VERSUS GEMCITABINE/CARBOPLATIN ALONE I: 2016-000250-35, WO30070. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000250-35 . Last Update: 00_0000	A5
619	2016-000658-37	EudraCT, Medizinische Universität Wien. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin (GC) versus dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: 2016-000658-37, CHT3. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000658-37 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
620	2016-002625-11	EudraCT, F. Hoffman-La Roche Ltd. AN OPEN LABEL, SINGLE ARM, MULTICENTER, SAFETY STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL OR NON-UROTHELIAL CARCINOMA OF THE URINARY TRACT: 2016-002625-11, MO29983. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002625-11 . Last Update: 00_0000	A2
621	2016-003709-33	EudraCT, AIO-Studien-gGmbH. A randomized phase II trial of nal-IRI and 5-Fluorouracil compared to 5-Fluorouracil in patients with cholangio- and gallbladder carcinoma previously treated with gemcitabine-based therapies: 2016-003709-33, AIO-HEP-0116. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003709-33 . Last Update: 00_0000	A1
622	2016-003812-10	EudraCT, Delcath Systems Inc. A Randomized, Controlled Study to Compare the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment Given Sequentially Following Cisplatin/Gemcitabine versus Cisplatin/Gemcitabine (Stand: 2016-003812-10, PHP-ICC-203. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003812-10 . Last Update: 00_0000	A1
623	2016-003858-33	EudraCT, ARMO BioSciences Inc. A Randomized Phase 3 Study of AM0010 in Combination with FOLFOX Compared with FOLFOX Alone as Second-line Therapy in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer that has Progressed During or Followi: 2016-003858-33, AM0010-301. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003858-33 . Last Update: 00_0000	A1
624	2016-003881-14	EudraCT, Bristol-Myers Squibb International Corporation. A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab, or with Standard of Care Chemotherapy, versus Standard of Care Chemotherapy in Participants with Previously Untreated: 2016-003881-14, CA209-901. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003881-14 . Last Update: 00_0000	A5
625	2016-004017-27	EudraCT, European Uro-Oncology Group. Neo-adjUvant veRsus AdjuvaNt chemotherapy in Upper Tract Urothelial Carcinoma: A feaSibility phase II randomized clinical trial (URANUS): 2016-004017-27, EUOG-2016-003. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004017-27 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
626	2016-004678-16	EudraCT, Incyte Corporation. A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors: 2016-004678-16, INCB24360-207. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16 . Last Update: 00_0000	A2
627	2017-001538-25	EudraCT, AIO-Studien-gGmbH. A randomized phase II trial of durvalumab and tremelimumab with gemcitabine or gemcitabine and cisplatin compared to gemcitabine and cisplatin in treatment-naïve patients with cholangio- and gallbl: 2017-001538-25, AIO-HEP-0117. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001538-25 . Last Update: 00_0000	A1
628	2017-001725-40	EudraCT, Bristol-Myers Squibb International Corporation. A Phase 1b/2 Study of BMS-813160 in Combination with Chemotherapy or Nivolumab in Patients with Advanced Solid Tumors: 2017-001725-40, CV202-103. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001725-40 . Last Update: 00_0000	A1
629	2017-001741-27	EudraCT, Pfizer Inc. A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE 1B/2 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY WITH OR WITHOUT OTHER ANTI-CANCER IMMUNOTHERAPIES AS FIRST-LIN: 2017-001741-27, B9991023. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001741-27 . Last Update: 00_0000	A2
630	2017-002758-35	EudraCT, Insitut Jules Bordet. Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers: 2017-002758-35, IJB-AURA-ODN-004. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002758-35 . Last Update: 00_0000	A1
631	2017-004058-40	EudraCT, Katholieke Universiteit Leuven. A multicentre, open-label, three-arm randomised Phase II trial assessing the safety and efficacy of the HSP90 inhibitor Ganetespib in combination with Carboplatin followed by maintenance treatment: 2017-004058-40, EUDARIO. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004058-40 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
632	2017-004260-36	EudraCT, Associació Per a la Recerca Oncològica. Phase II multicentre, randomized, open-label study to evaluate the safety and efficacy of avelumab with gemcitabine/carboplatin versus gemcitabine/carboplatin alone in patients with unresectable or: 2017-004260-36, MS100070_0160. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004260-36 . Last Update: 00_0000	A5
633	2017-004792-30	EudraCT, Hellenic Cooperative Oncology Group. Phase Ib-II study of Ramucirumab combined with standard Nab-paclitaxel and Gemcitabine as first-line treatment in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: 2017-004792-30, HE316. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004792-30 . Last Update: 00_0000	A1
634	2018-000023-13	EudraCT, Dova Pharmaceuticals. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in: 2018-000023-13, AVA-CIT-330. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000023-13 . Last Update: 00_0000	A1

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund			
635	2005-006098-29	PharmNet.Bund, Universitätsklinikum Essen. Prospektiv, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-II- Studie zum Vergleich der Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin und Sorafenib (BAY 43-9006) versus Gemcitabin plus Cisplatin und Plazebo in der Therapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinoms: 2005-006098-29. Last Update: 00_0000	A2
636	2007-001200-20	PharmNet.Bund, Medizinische Hochschule Hannover. A multicenter randomized phase II Trial assessing the activity of Gemcitabine - Oxaliplatin chemotherapy alone or in combination with Cetuximab in patients with advanced biliary cancer: 2007-001200-20. Last Update: 00_0000	A1
637	2007-001568-66	PharmNet.Bund, Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA. A randomized, double-blind phase 3 study of gemcitabine plus AG-013736 versus gemcitabine plus placebo for the first-line treatment of patients with locally advanced, unresectable or metastatic pancreatic cancer: 2007-001568-66. Last Update: 00_0000	A1
638	2007-001943-23	PharmNet.Bund, Sanofi-aventis recherche & developpement. Randomized Study of LAROTAXEL + Cisplatin (LC) vs. Gemcitabine + Cisplatin (GC) in the First Line Treatment of Locally Advanced /Metastatic Urothelial Tract or Bladder Cancer: 2007-001943-23. Last Update: 00_0000	A2
639	2007-004102-27	PharmNet.Bund, SciClone Pharmaceuticals I. A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of RP101 in Combination with Gemcitabine Administered as First-Line Treatment to Subjects with Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: 2007-004102-27. Last Update: 00_0000	A1
640	2007-005796-34	PharmNet.Bund, Universität Mainz IMKuP. A randomized, double-blind, multicenter phase II trial with gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine plus placebo in patients with chemo-naive advanced or metastatic adenocarcinoma of the biliary tract: 2007-005796-34. Last Update: 00_0000	A1
641	2008-000245-55	PharmNet.Bund, GYN Research GmbH. Phase II Study Evaluating PegLiposomal Doxorubicin (PLD) and Carboplatin Combination Chemotherapy in Gynecological Sarcomas and Mixed Epithelial-Mesenchymal Tumors: 2008-000245-55. Last Update: 00_0000	A1
642	2008-005870-11	PharmNet.Bund, Novartis Pharma Services, A.G. A Phase II multi-center, non-randomized, open-label study of TKI258 in patients with either FGFR3 mutated or FGFR3 wild type advanced urothelial carcinoma: 2008-005870-11. Last Update: 00_0000	A2
643	2008-006209-17	PharmNet.Bund, Eli Lilly and Company. A Phase 1/Randomized Phase 2 Study to Evaluate LY2603618 in Combination with Gemcitabine in Patients with Pancreatic Cancer: 2008-006209-17. Last Update: 00_0000	A1

644	2009-015119-42	PharmNet.Bund, GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hämatologie und Onkologie mbH. An open-label, randomised, multicentre, phase II study to evaluate the efficacy of chemotherapy with gemcitabine and cisplatin in combination with the EGF receptor antibody panitumumab (GemCisP) versus GemCis in the first-line therapy of locally advanced/metastatic urothelial carcinoma in patients with wild-type HRAS: 2009-015119-42. Last Update: 00_0000	A2
645	2009-016784-11	PharmNet.Bund, ImClone LLC. An Open-label, Multicenter, Randomized, Phase 2 Study of a Recombinant Human Anti-VEGFR-2 Monoclonal Antibody, IMC-1121B in Combination with Platinum-based Chemotherapy versus Platinum-based Chemotherapy Alone as First-line Treatment of Patients with Recurrent or Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): 2009-016784-11. Last Update: 00_0000	A1
646	2010-018850-11	PharmNet.Bund, Medizinische Hochschule Hannover. Panitumumab in combination with cisplatin/gemcitabine chemotherapy in patients with cholangiocarcinomas - a randomized clinical phase II study - PiCCA Study: 2010-018850-11. Last Update: 00_0000	A1
647	2010-020620-22	PharmNet.Bund, Pierre Fabre Medicament. Randomized phase II study assessing the combination of Vinflunine with Gemcitabine and Vinflunine with Carboplatin in patients ineligible to cisplatin with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: 2010-020620-22. Last Update: 00_0000	A2
648	2010-023978-39	PharmNet.Bund, Amgen Inc. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Trial of AMG 479 or Placebo in Combination with Gemcitabine as First-line Therapy for Locally Advanced Unresectable Adenocarcinoma of the Pancreas: 2010-023978-39. Last Update: 00_0000	A1
649	2011-000211-64	PharmNet.Bund, Eli Lilly and Company. A Phase 1b/2 Study with Gemcitabine and LY2157299 for Patients with Metastatic Cancer (Phase 1b) and Advanced or Metastatic Unresectable Pancreatic Cancer (Phase 2): 2011-000211-64. Last Update: 00_0000	A1
650	2011-000272-34	PharmNet.Bund, Pierre Fabre Medicament. Phase II study assessing the maintenance treatment with vinflunine after first-line therapy with gemcitabine and cisplatin in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract: 2011-000272-34. Last Update: 00_0000	A1
651	2011-002424-41	PharmNet.Bund, OncoGenex Technologies I. A Randomized, Double-blind Phase 2 Study Comparing Gemcitabine and Cisplatin in Combination with OGX-427 or Placebo in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma: 2011-002424-41. Last Update: 00_0000	A2
652	2012-002852-17	PharmNet.Bund, EORTC. A PHASE III RANDOMIZED TRIAL OF GEMCITABINE (NSC# 613327) PLUS DOCETAXEL FOLLOWED BY DOXORUBICIN Versus. OBSERVATION FOR UTERUS-LIMITED, HIGH GRADE UTERINE LEIOMYOSARCOMA: 2012-002852-17. Last Update: 00_0000	A1

653	2012-003669-17	PharmNet.Bund, University Medical Center Hamburg-Eppendorf. Sequential neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) followed by curative surgery vs. primary surgery alone for resectable, non-metastasized pancreatic adenocarcinoma (NEOPA): 2012-003669-17. Last Update: 00_0000	A1
654	2013-005085-19	PharmNet.Bund, Novartis Pharma Services,A.G. A phase II multicenter, single arm study of oral BGJ398 in adult patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 gene fusions or other FGFR genetic alterations who failed or are intolerant to platinum-based chemotherapy: 2013-005085-19. Last Update: 00_0000	A1
655	2013-005486-39	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF MPDL3280A IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIALBLADDER CANCER: 2013-005486-39. Last Update: 00_0000	A2
656	2014-000323-25	PharmNet.Bund, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. 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: 2014-000323-25. Last Update: 00_0000	A1
657	2014-003231-19	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY: 2014-003231-19. Last Update: 00_0000	A1
658	2014-004981-52	PharmNet.Bund, University Hospital Essen. 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): 2014-004981-52. Last Update: 00_0000	A1
659	2015-001633-24	PharmNet.Bund, AstraZeneca,A.B. A Phase III, Randomized, Open-label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients with Unresectable Stage IV Urothelial Cancer: 2015-001633-24. Last Update: 00_0000	A5
660	2015-004028-69	PharmNet.Bund, Dekan des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität Frankfurt. 5-Fluorouracil (5-FU), folinic acid and irinotecan (FOLFIRI) versus 5-FU and folinic acid as second-line chemotherapy in patients with biliary tract cancer (IRIBIL): a randomized open-label phase 2 study: 2015-004028-69. Last Update: 00_0000	A1
661	2015-004699-31	PharmNet.Bund, Eli Lilly and Company. Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of Ramucirumab or Merestinib or Placebo plus Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment in Patients with Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer: 2015-004699-31. Last Update: 00_0000	A1

662	2015-005731-41	PharmNet.Bund, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: 2015-005731-41. Last Update: 00_0000	A5
663	2016-002625-11	PharmNet.Bund, F. Hoffman-La Roche Ltd. AN OPEN LABEL, SINGLE ARM, MULTICENTER, SAFETY STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL OR NON-UROTHELIAL CARCINOMA OF THE URINARY TRACT: 2016-002625-11. Last Update: 00_0000	A1
664	2016-003709-33	PharmNet.Bund, AIO-Studien-gGmbH. A randomized phase II trial of nal-IRI and 5-Fluorouracil compared to 5-Fluorouracil in patients with cholangio- and gallbladder carcinoma previously treated with gemcitabine-based therapies: 2016-003709-33. Last Update: 00_0000	A1
665	2016-003812-10	PharmNet.Bund, Delcath Systems Inc. A Randomized, Controlled Study to Compare the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment Given Sequentially Following Cisplatin/Gemcitabine versus Cisplatin/Gemcitabine (Standard of Care) in Patients with IntraHepatic Cholangiocarcinoma: 2016-003812-10. Last Update: 00_0000	A1
666	2016-003881-14	PharmNet.Bund, Bristol-Myers Squibb International Corporation. A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab, or with Standard of Care Chemotherapy, versus Standard of Care Chemotherapy in Participants with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer: 2016-003881-14. Last Update: 00_0000	A5
667	2017-001538-25	PharmNet.Bund, AIO-Studien-gGmbH. A randomized phase II trial of durvalumab and tremelimumab with gemcitabine or gemcitabine and cisplatin compared to gemcitabine and cisplatin in treatment-naive patients with cholangio- and gallbladder carcinoma (IMMUCHEC): 2017-001538-25. Last Update: 00_0000	A1

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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 4-74 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 4-74 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Die nachfolgende Tabelle in Anhang 4-E wurde nach der aktuellen TREND („Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs“) Statement Checkliste bearbeitet. Diese Vorgaben decken sich nicht komplett mit den nach CONSORT geforderten ITEMS in der Dossiervorlage. Die Anwendung des TREND-Statements zur Beschreibung des Studiendesigns und der Studienmethodik ist an dieser Stelle angezeigt, da zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im gegenständlichen Anwendungsgebiet bislang keine direkt vergleichende, randomisierte Studien vorliegen.

Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMvigor210

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	<p>Hintergrund / Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale 	<p>Eine Cisplatin-basierte Kombinationstherapie ist die bevorzugte Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem UC. Allerdings ist ein Teil der Patienten aufgrund von Komorbidität oder schlechtem Allgemeinzustand für diese Therapie ungeeignet. Für diese Patienten beträgt das mediane Überleben nach Erstlinientherapie mit Gemcitabin/Carboplatin nur etwa 7,2 Monate, und die Behandlung ist mit bedeutender Toxizität verbunden [9]. Daher besteht bei Patienten mit metastasiertem UC, die für eine Cisplatintherapie ungeeignet sind, weiterhin ein Bedarf an neuen, besser wirksamen und besser verträglichen Therapien.</p> <p>Atezolizumab ist ein humanisierter, monoklonaler, gegen PD-L1 gerichteter IgG1-Antikörper, der die T-Zell-vermittelte Tumorantwort reaktiviert. Atezolizumab zeigte bei Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren inklusive UC und bei PD-L1-positiven Tumoren eine häufig langanhaltende Antitumorwirkung (Phase I-Studie PCD4989g) [111]. Unter den auswertbaren Patienten mit UC, die mehrheitlich vorbehandelt waren und eine schlechte Prognose hatten, sprachen 32,7% der Patienten des Gesamtkollektivs auf die Therapie mit Atezolizumab an (12 Wochen Beobachtung). Atezolizumab ist insgesamt gut verträglich und zeigt keine mit Chemotherapien überlappende Toxizität. Diese Ergebnisse liefern eine überzeugende Rationale, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab zur Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem UC, die für eine Cisplatintherapie nicht geeignet sind, klinisch zu überprüfen.</p>
-	Methoden	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme 	<p>Die Patienten wurden zwei Kohorten zugeteilt:</p> <p>Kohorte 1: Keine vorherige Chemotherapie und für eine Cisplatintherapie ungeeignet. Diese Population ist für die gegenständliche Bewertung relevant.</p> <p>Kohorte 2: Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie mit Platinderivaten (nicht gegenständig).</p> <p>Wenn nicht anders angemerkt, beziehen sich</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>verwendet wurde</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgehensweise bei der Rekrutierung • Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>die nachfolgenden Angaben auf beide Kohorten oder das gegenständliche Anwendungsgebiet (Kohorte 1).</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständniserklärung • Fähigkeit, die Vorgaben des Protokolls zu erfüllen • Alter ≥ 18 Jahre • Histologisch oder zytologisch gesichertes lokal, fortgeschrittenes (T4B, jedes N oder jedes T, N 2 – 3) oder metastasiertes (M1, Stadium IV) TCC des Urothels (einschließlich Nierenbecken, Harnleiter, Harnblase und Harnröhre) <ul style="list-style-type: none"> Bei Patienten mit gemischter Histologie dominantes Übergangszellprofil Nicht operabler, lokal, fortgeschrittener Blasenkrebs aufgrund eines Befalls der Nierenbeckenwand oder angrenzender Viszera (klinisches Stadium T4b) oder großen („bulky“), nodalen Metastasen (N2 – N3) • Repräsentative Tumorproben ausreichender Qualität (Paraffinblöcke oder mindestens 15 Objektträger, wenn nicht anders vorgegeben) zur Bestimmung der PD-L1-Expression • ECOG-PS 0 oder 1, ECOG-PS 2 (Kohorte 1) • Lebenserwartung ≥ 12 Wochen • Entsprechend messbare Erkrankung nach RECIST v1.1 <ul style="list-style-type: none"> Zuvor bestrahlte Läsionen sollten nicht als Zielläsion ausgewählt werden. Ausnahme stellten Läsionen dar, die seit der Bestrahlung fortgeschritten waren, vorausgesetzt es waren keine anderen, geeigneten Läsionen vorhanden. • Angemessene hämatologische und Organfunktion innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.500 Zellen/μl (ohne Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor innerhalb von zwei Wochen vor Tag 1 des ersten Zyklus) Zahl der weißen Blutkörperchen $\geq 2.500/\mu$l

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zahl der Lymphozyten $\geq 300/\mu\text{l}$</p> <p>Zahl der Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$ (ohne Transfusion innerhalb von zwei Wochen vor Tag 1 des ersten Zyklus)</p> <p>Hämoglobin $\geq 9,0 \text{ g/dl}$ (Transfusionen oder erythropoetische Behandlung waren erlaubt)</p> <p>Aspartat- (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Alkalische Phosphatase $\leq 2,5$ des oberen Normbereichs mit folgenden Ausnahmen:</p> <p>Dokumentierte Lebermetastasen: AST und/oder ALT ≤ 5 des oberen Normbereichs</p> <p>Dokumentierte Leber- oder Knochenmetastasen: Alkalische Phosphatase ≤ 5 des oberen Normbereichs</p> <p>Serumbilirubin $\leq 1,5$ des oberen Normbereichs (bei Patienten mit Gilbert-Syndrom ≤ 3 erlaubt)</p> <p>Internationale, normalisierte Ratio und aktivierte, partielle Thromboplastinzeit $\leq 1,5$ des oberen Normbereichs (nur Patienten ohne therapeutische Antikoagulation)</p> <p>Kreatinin-Clearance $\geq 30 \text{ ml/min}$ (Cockcroft-Gault-Formel)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Frauen im gebärfähigen Alter und männlichen Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen Bereitschaft, bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis hocheffektive Verhütungsmethoden einzusetzen <p><i>Spezifische Einschlusskriterien für Kohorte 1:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine vorangegangene Chemotherapie zur Behandlung des inoperablen, lokal fortgeschrittenen, metastasierenden oder rezidivierenden UC <ul style="list-style-type: none"> Patienten, die sich zuvor einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemo- oder Strahlentherapie unterzogen hatten, konnten teilnehmen, vorausgesetzt der behandlungsfreie Zeitraum betrug mindestens 12 Monate. Eine vorherige, lokale, intravesikuläre Chemo- oder Immuntherapie war erlaubt, vorausgesetzt die Behandlung war mindestens vier Wochen vor der ersten Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit dem Prüfpräparat abgeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Eignung für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie aufgrund folgender Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> Eingeschränkte Nierenfunktion: Glomeruläre Filtrationsrate zwischen >30 und <60 ml/min gemessen mittels direkter Methoden oder falls dies nicht möglich war Berechnung des Serum/Plasma Kreatinins (Cockcroft-Gault-Formel) Audiometrisch bestimmter Hörverlust von mindestens 25 dB bei zwei angrenzenden Frequenzen Periphere Neuropathie des Grades zwei oder höher (d. h. sensorische Störungen oder Parästhesien inklusive Kribbeln) ECOG-PS 2 <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede zugelassene Krebstherapie inklusive Chemotherapie oder Hormontherapie innerhalb von drei Wochen vor Studienbeginn mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> Palliative Radiotherapie für Knochenmetastasen oder Weichteilläsionen, die innerhalb von >7 Tagen vor BL (bildgebende Verfahren) abgeschlossen war Hormonersatztherapie oder orale Verhütungsmittel • Behandlung mit einem anderen, investigativen Präparat oder Teilnahme an einer anderen Studie mit therapeutischer Intention innerhalb von 28 Tagen vor Einschluss • Durch bildgebende Verfahren gesicherte aktive oder unbehandelte Metastasen im Zentralnervensystem (ZNS) <p>Patienten mit behandelten, asymptomatischen ZNS-Metastasen waren unter folgenden Voraussetzungen geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> Messbare Erkrankung außerhalb des ZNS Keine Metastasen im Mittelhirn, der Brücke, der Medulla, dem Kleinhirn oder bis zu einem Abstand von 10 mm vom optischen Zentrum Keine Vorgeschichte einer intrakraniellen oder Rückenmarksblutung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kein bedeutendes, vasogenes Ödem</p> <p>Keine Weiterbehandlung mit Dexamethason zur Therapie von ZNS-Erkrankungen; Antikonvulsiva waren in stabiler Dosis erlaubt.</p> <p>Keine stereotaktische Bestrahlung, Bestrahlung des gesamten Gehirns oder neurochirurgische Resektion innerhalb von vier Wochen vor Tag 1 des ersten Zyklus</p> <p>Radiologischer Nachweis einer stabilen Erkrankung (d. h. keine Progression) zwischen dem Ende der ZNS-Therapie und der radiologischen Screening-Untersuchung</p> <p>Radiologische Screening-Untersuchung des ZNS innerhalb von ≥ 4 Wochen nach Ende der Radiotherapie oder des chirurgischen Eingriffs und ≥ 2 Wochen seit dem Absetzen der Kortikosteroide</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leptomeningeale Erkrankung • Unkontrollierter, tumorbedingter Schmerz <ul style="list-style-type: none"> Stabile Schmerzmedikation zu Studienbeginn Symptomatische Läsionen, die einer palliativen Radiotherapie zugänglich sind, sollten vor Einschluss behandelt werden. Bei asymptomatischen, metastatischen Läsionen, deren weiteres Wachstum erwartungsgemäß zu Einschränkungen und schweren Schmerzen führt, sollte vor Einschluss eine lokoregionale Therapie erwogen werden. Nicht kontrollierter Pleural- oder Perikarderguss oder Aszites, die häufige Drainagen erforderten (einmal monatlich oder häufiger); Patienten mit Verweilkatheter konnten teilnehmen • Unkontrollierte Hyperkalzämie oder symptomatische Hyperkalzämie, die eine dauerhafte Einnahme von Bisphosphonaten oder Denosumab erforderten <ul style="list-style-type: none"> Einschluss von Patienten erlaubt, die Bisphosphonate oder Denosumab zur Vermeidung skelettaler Ereignisse erhielten und bei denen keine klinisch bedeutsamen Hyperkalzämien bekannt waren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bereitschaft zum Austausch von Denosumab gegen Bisphosphonate während der Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Krebserkrankungen innerhalb von fünf Jahren vor Tag 1 des ersten Zyklus mit Ausnahme von Patienten mit einem vernachlässigbaren Risiko einer Metastasierung oder Tod, die mit kurativer Intention behandelt worden waren, oder Patienten mit lokalem Prostatakrebs, der kurativ behandelt worden war, und bei denen kein PSA-Rezidiv oder Prostatakrebs nachweisbar war <p><i>Generelle, medizinische Ausschlusskriterien</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft und Stillzeit • Krankheitsgeschichte schwerer allergischer, anaphylaktischer oder anderer Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber chimären oder humanisierten Antikörpern oder Fusionsproteinen • Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergien gegenüber Biopharmazeutika, die in Chinesischen Hamster-Ovarialzellen (CHO) produziert werden, oder einem anderen Hilfsstoff des Arzneimittels • Krankengeschichte einer Autoimmunerkrankung mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit bekannter autoimmunvermittelter Hypothyreose und stabiler Substitution mit Schilddrüsenhormonen • Patienten mit kontrolliertem Typ I-Diabetes und stabiler Insulindosis • Krankengeschichte einer idiopathischen Lungenfibrose, organisierender Pneumonitis, Arzneimittel-induzierter Pneumonitis, idiopathischer Pneumonitis oder Nachweis einer aktiven Pneumonitis mit Ausnahme einer bekannten Strahlen-induzierten Pneumonitis im Bestrahlungsfeld (Fibrose) • Serumalbumin <2,5 g/dl • Positiver HIV-Test • Aktiver Hepatitis B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) mit Ausnahme von <ul style="list-style-type: none"> • Frühere oder kurierte HBV-Infektion • Bei positivem HCV-Antikörpertest negativer Test auf HCV-RNA (Polymerasekettenreaktion)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktive Tuberkulose • Schwere Infektionen innerhalb der letzten vier Wochen vor Tag 1 des ersten Zyklus • Anzeichen oder Symptome einer Infektion innerhalb von zwei Wochen vor Tag 1 des ersten Zyklus • Einsatz oraler oder i.v. Antibiotika mit therapeutischer Intention innerhalb von zwei Wochen vor Tag 1 des ersten Zyklus mit Ausnahme prophylaktischer Antibiotika • Bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankungen wie NHYA II oder höher, Herzinfarkt innerhalb der letzten drei Monate, instabile Arrhythmien oder instabile Angina mit Ausnahme gut eingestellter Patienten mit weniger schwerwiegenden Erkrankungen • Bedeutender chirurgischer Eingriff aus anderen Gründen als zur Diagnosestellung innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1 des ersten Zyklus oder Erwartung eines solchen während der Studie • Vorherige Transplantation allogener Stammzellen oder solider Organe • Gabe eines abgeschwächten Lebendimpfstoffs innerhalb von vier Wochen vor Tag 1 des ersten Zyklus oder Annahme, dass ein solcher während der Studie benötigt wird • Jede andere Erkrankung, metabolische Störung, jeder körperliche Befund oder jedes Laborergebnis, welche Kontraindikationen darstellen, die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen oder den Patienten einem Risiko aussetzen könnten. <p><i>Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende Ausschlusskriterien</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Behandlung mit CD137-Agonisten oder Immun-Checkpoint-Inhibitoren mit Ausnahme von <ul style="list-style-type: none"> Vorherige Therapie mit Anti-CTLA-4, vorausgesetzt mindestens fünf Halbwertszeiten (etwa 75 Tage) waren vergangen und es waren keine schweren immunvermittelten UE aufgetreten. Vorherige Krebsimpfstoffe oder zelluläre Immuntherapie • Behandlung mit systemischen, immunstimulierenden Substanzen innerhalb von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sechs Wochen oder fünf Halbwertszeiten, je nachdem welche Dauer kürzer ist</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden innerhalb von zwei Wochen vor Tag 1 des ersten Zyklus oder Annahme, dass systemische Immunsuppressiva während der Studie benötigt werden mit Ausnahme von <ul style="list-style-type: none"> Akuten, systemischen Immunsuppressiva in niedriger Dosis Kortikosteroide zur Inhalation oder Gluko- oder Mineralkortikoide zur Substitution in physiologischer Dosierung <p><u>Rekrutierung</u></p> <p>Die Rekrutierung erfolgte in den Studienzentren auf Basis der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien.</p> <p><u>Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden:</u></p> <p>Es handelt sich um eine multizentrische, internationale Studie.</p> <p>Die Studie fand in 69 Zentren in den USA (43), Kanada (7), Spanien (7), Frankreich (3), dem Vereinigten Königreich (3), Deutschland (3), Italien (2) und den Niederlanden (1) statt. Es handelte sich um onkologische Zentren oder onkologische Abteilungen.</p>
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositions- und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p><u>Studiendauer</u></p> <p>Einschluss des ersten Patienten: 13. Mai 2014 Einschluss des letzten Patienten: 30. März 2015 (Gesamtkollektiv).</p> <p>Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression (erhoben gemäß RECIST v1.1) behandelt. Die primäre Analyse für ORR fand statt, nachdem der letzte Patient etwa sechs Monate beobachtet worden war. Die Studie endet zum Zeitpunkt der letzten Follow-up-Visite des zuletzt eingeschlossenen Patienten (erwartungsgemäß etwa 12 Monate nach Einschluss des letzten Patienten).</p> <p>Zum Datenschnitt 14. September 2015 lagen die Ergebnisse der primären Analyse für den Endpunkt ORR vor. Die Nachbeobachtungsphase der Studie ist noch nicht abgeschlossen.</p> <p><u>Arzneimittelverabreichung und Zeitspanne der Verabreichung</u></p> <p>Atezolizumab wurde den Zentren in Form von Ampullen zur i.v. Anwendung zum Einmalgebrauch zur Verfügung gestellt (20 ml mit 1.200 mg des Wirkstoffs). Den</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten wurde an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus eine fixe Dosis von 1.200 mg Atezolizumab (etwa 15 mg/kg KG) i.v. verabreicht. Die erste Dosis Atezolizumab wurde über 60 (\pm 15) Minuten infundiert. Traten während der ersten Infusion keine infusionsbedingten Reaktionen auf, konnte die zweite Infusion über 30 (\pm 10) Minuten verabreicht werden. Wurde diese gut vertragen, konnten alle nachfolgenden Infusionen über 30 (\pm 10) Minuten infundiert werden.</p> <p>Dosismodifikationen waren protokollgemäß nicht vorgesehen; stattdessen sollte die Behandlung bei Auftreten bestimmter unerwünschter Ereignisse unter- oder gegebenenfalls abgebrochen werden. Das Protokoll enthielt diesbezüglich detaillierte Empfehlungen.</p> <p>Atezolizumab wurde in Krankenhäusern, die über eine Notfallstation verfügten, verabreicht. Das Personal war ausreichend geschult, um auf eine Notfallsituation angemessen reagieren zu können.</p> <p>Bei einer Erstlinientherapie des UC besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass die Patienten körperlich nicht mehr in der Lage sind, sich anschließend einer Standard-Chemotherapie zu unterziehen. Daher mussten Patienten der Kohorte 1 im Falle einer eindeutigen, radiologisch gesicherten Progression entsprechend RECIST v1.1 die Behandlung abbrechen.</p> <p>Der Tumorstatus der Patienten wurde über die ersten 12 Monate engmaschig überwacht. Nach den ersten 12 Monaten wurde der Tumorstatus weiter bis zur Krankheitsprogression, Entzug der Einverständniserklärung, Tod oder Beendigung der Studie erhoben, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Dies galt gleichermaßen für Patienten, die die Studie nicht aufgrund einer Progression vorzeitig abgebrochen hatten oder ohne Progression eine neue Therapie begonnen hatten.</p> <p>Alle Patienten, deren Erkrankung fortgeschritten war, wurden bis zum Tod, Entzug der Einverständniserklärung, Verlust des Patienten („lost to follow-up“) oder Beendigung der Studie durch den Sponsor hinsichtlich des Überlebens und der Einleitung einer neuen Therapie nachbeobachtet, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Compliance</u></p> <p>Die Sicherheitsanalyse schloss die Exposition gegenüber Atezolizumab einschließlich Dauer der Behandlung, Zahl der Zyklen und Dosisintensität ein. Da Atezolizumab innerhalb der Zentren durch das Studienpersonal i.v. verabreicht wurde, waren keine Complianceprobleme zu erwarten.</p>
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	<p><u>Primäres Studienziel</u></p> <p>Wirksamkeit von Atezolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC anhand der:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektiven Ansprechrate (ORR) ermittelt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium entsprechend RECIST v1.1 • ORR ermittelt durch die Prüfarzte entsprechend einer modifizierten RECIST-Version (nur Kohorte 2, nicht gegenständlich) <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS und DOR bewertet durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (RECIST v1.1) • PFS und DOR bewertet durch die Prüfarzte (modifizierte RECIST; nur Kohorte 2, nicht gegenständlich) • ORR, DOR und PFS bewertet durch die Prüfarzte nach modifizierten RECIST-Kriterien. • OS („medianes Überleben“) und OS nach einem Jahr (12 Monate „landmark“ Analyse), Sicherheit und Verträglichkeit von Atezolizumab • Pharmakokinetik von Atezolizumab • Inzidenz und Titer anti-therapeutischer Antikörper gegen Atezolizumab und möglicher Zusammenhang zwischen der Immunogenität und der Pharmakokinetik, Sicherheit sowie Wirksamkeit <p><u>Explorative Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antitumoraktivität in Abhängigkeit von den immunhistochemischen Kategorien • Zusammenhang zwischen bestimmten immunhistochemisch nachgewiesenen Tumor-Biomarkern (PD-L1, PD-1 etc.) und der Wirksamkeit • Untersuchung prädiktiver, prognostischer und pharmakodynamisch, explorativer Biomarker in archiviertem und/oder frischem Tumorgewebe und im Blut und deren Zusammenhang mit dem Krank-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>heitsstatus und/oder dem Ansprechen auf die Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eignung von Biopsien zum Zeitpunkt einer vermuteten Krankheitsprogression, um eine durch die immunmodulatorische Aktivität von Atezolizumab bedingte Zunahme des Tumolvolumens (z. B. Pseudoprogression oder Tumorimmuninfiltration) von einer echten Krankheitsprogression zu unterscheiden • Time in Response ermittelt durch die Prüfarzte (RECIST v1.1) • Time in Response ermittelt durch die Prüfarzte (modifizierte RECIST-Version) • Kontrollrate der Erkrankung (DCR) ermittelt durch die Prüfarzte <p><u>Hypothesen</u></p> <p>Die Nullhypothese war, dass sich die ORR in der Primäranalyse für die ORR nicht zwischen den mit Atezolizumab behandelten Patienten und einer historischen Kontrollgruppe unterscheidet. Bei der historischen Kontrollgruppe wurde eine ORR von 10% angenommen. Dementsprechend wurden die folgenden Hypothesen geprüft: Nullhypothese ORR=10% vs. alternative Hypothese ORR ≠ 10%. Die Hypothesen wurden hierarchisch getrennt nach PD-L1-Status sowie für alle auswertbaren Patienten analysiert. Für weitere Details siehe Item 11.</p>
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p>Gemäß Studienbericht (Mai 2015) ersetzt der Statistische Analyseplan (5. Juni 2015) die im Studienprotokoll festgelegten Analysen [14].</p> <p><u>Primäre Wirksamkeitsparameter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durch das IRF bestimmte ORR entsprechend RECIST v1.1. <p>Die ORR war definiert als Anteil der Patienten, deren bestes Ergebnis ein bestätigtes partielles („Partial Response“, PR) oder vollständiges Ansprechen („Complete Response“, CR) war.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DOR (IRF): Zeit zwischen der ersten dokumentierten PR oder CR (je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat) und einer durch das IRF radiologisch bestätigten Progression gemäß RECIST v1.1 oder Tod unabhängig von der Ursache. • DOR (Prüfarzt): Entsprechend IRF-Bewertung, allerdings bestimmten die Prüfarzte den Endpunkt. • PFS (IRF): Zeit zwischen der ersten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dosis von Atezolizumab und der ersten durch das IRF radiologisch gesicherten Progression gemäß RECIST v1.1 oder Tod jeglicher Ursache</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (Prüfarzt): Analog IRF-Beurteilung, allerdings bestimmten die Prüfarzte den Endpunkt • ORR (Prüfarzt): Anteil Patienten mit CR oder PR gemäß RECIST v1.1 • OS: Zeitraum zwischen der ersten Dosis von Atezolizumab bis zum Tod unabhängig von der Ursache • OS nach einem Jahr (12 Monate „Landmark-Analyse“). <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz, Art und Schwere von UE kodiert nach NCI CTCAE v4.0. • Änderung der Vitalzeichen, körperlichen Befunde und klinischen Laborergebnisse. • Anteil der Patienten, bei denen anti-therapeutische Antikörper nachgewiesen wurden, und mögliche Korrelationen mit pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Ergebnissen sowie der Wirksamkeit. <p><u>Biomarker</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunhistochemisch bestimmte PD-L1-Expression. <p><u>Pharmakokinetische Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik von Atezolizumab einschließlich und wenn möglich der Spitzenkonzentration und der Talspiegel im Serum. <p><u>Explorative Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Biomarker-Status vor, während oder nach der Behandlung mit Atezolizumab oder zum Zeitpunkt der Progression wie PDL-1, immun- oder UC-bezogene oder andere explorative Parameter in archiviertem und/oder frisch entnommenem Tumorgewebe oder Blutproben. • Status der ICs und anderer, explorativer Biomarker in Biopsie- und Blutproben zum Zeitpunkt der ersten radiologisch gesicherten Progression. • Time in Response ermittelt durch die Prüfarzte gemäß RECIST v1.1: Bei Patienten, die nicht auf die Therapie angesprochen hatten, wurde das Einschlussdatum plus ein Tag eingegeben. Bei Patienten, die auf die Therapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>angesprochen hatten, entsprach der Endpunkt der DOR.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Time in Response ermittelt durch die Prüfarzte gemäß modifizierter RECIST • DCR ermittelt durch die Prüfarzte entsprechend RECIST v1.1: Anteil der Patienten, deren bestes Ergebnis ein CR oder PR war oder deren Erkrankung über ≥ 27 Wochen stabil war • PFS (Prüfarzt) gemäß RECIST v1.1 bei Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten (ergänzt in SAP V1) • Zeit bis zum Ansprechen (Prüfarzt): Zeit zwischen der ersten Dosis von Atezolizumab und der ersten dokumentierten CR oder PR gemäß RECIST v1.1 (ergänzt in SAP V1) • Zeit bis zum Einsetzen des Ansprechens (TTOR), definiert als Zeit von der ersten Dosis bis zur ersten dokumentierten PR oder CR. Methodik analog zum progressionsfreien Überleben. • Tumorlast (Prüfarzte): Änderung der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen gemäß RECIST v1.1 und modifizierter RECIST (ergänzt in SAP V1) <p><u>Methoden der Datenerhebung</u></p> <p>Die Daten wurden in einem elektronischen Prüfbogen erfasst („electronic case report form“, eCRF). Alle primären Tumordaten aus bildgebenden Verfahren wurden durch den Sponsor gespeichert, um eine zentrale, unabhängige Auswertung zu ermöglichen.</p>
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p><u>Stichprobengröße</u></p> <p>Es war geplant, etwa 400 Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC in zwei getrennten Kohorten zu rekrutieren: Etwa 100 bislang unbehandelte Patienten (Minimum von 30 Patienten mit IC 2/3), die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet waren (Kohorte 1) und etwa 300 Patienten (etwa 100 Patienten mit IC 2/3), deren Erkrankung während oder nach mindestens einer Chemotherapie mit Platinderivaten fortgeschritten oder wieder aufgetreten war (Kohorte 2, nicht gegenständlich).</p> <p>Bei 30 Patienten mit IC2/3 im gegenständlichen Anwendungsgebiet beträgt das 95% KI bei einer ORR von 40% unter Einsatz der Clopper-Pearson-Methode 22,7% und 59,4%. Die Studie hatte eine Power von 98%, um</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einen Anstieg des ORR um 30% von 10% auf 40% zu detektieren.</p> <p><u>Zwischenauswertungen</u></p> <p>Futilitätsanalyse bei Patienten mit IC0/1 der Kohorten 1 (und 2) etwa 18 Wochen nach Einschluss der ersten 100 Patienten der Kohorte 2 (mindestens 30 Patienten mit IC2/3): Die Zwischenauswertung beruhte auf der durch die Prüfarzte bestimmten ORR gemäß RECIST v1/1. Falls die a priori festgelegte Abbruchgrenze (ORR ≤5%) erfüllt war, konnte eine unabhängige Bewertungseinrichtung empfehlen, die Rekrutierung von Patienten mit IC0/1-Status in beiden Kohorten zu beenden.</p> <p>Eine Zwischenauswertung zur Wirksamkeit der Kohorte 1 war zum Zeitpunkt der Primäranalyse zur ORR der Kohorte 2 geplant d. h. nachdem der letzte in die Kohorte 2 eingeschlossene Patient über mindestens 24 Wochen beobachtet worden war. In die Zwischenauswertung der Kohorte 1 wurden Patienten, die über mindestens 24 Wochen beobachtet worden waren, eingeschlossen. Die Primäranalyse zur ORR der Kohorte 1 fand statt, nachdem der letzte eingeschlossene Patient über mindestens 24 Wochen beobachtet worden war. Das Alpha der Zwischen- und Primäranalyse zur ORR der Kohorte 1 betrug 0,001 bzw. 0,049.</p> <p>Eine unabhängige Bewertungseinrichtung bewertete etwa alle sechs Monate, nachdem der erste Patient eingeschlossen worden war, die Sicherheitsdaten. Das Expertengremium konnte Empfehlungen aussprechen, ob die Studie fortgesetzt oder beendet werden sollte oder ob aus Sicherheitsgründen Änderungen des Designs erforderlich sind.</p> <p><u>Abbruchregeln</u></p> <p>Unter folgenden Bedingungen hatte der Sponsor das Recht, die Studie zu beenden oder ein Studienzentrum zu schließen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Inzidenz oder Schwere der UE in dieser oder anderen Studien deutete ein Gesundheitsrisiko an. • Unbefriedigende bzw. schleppende Patientenrekrutierung. • Schlechte Protokoll-Compliance. • Mangelhafte Dokumentation der Daten. • Fehlende Einhaltung der Regeln guter klinischer Praxis gemäß ICH („International Conference on Harmonisation“).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Keine Aktivität im Studienzentrum. <p>Unter folgenden Bedingungen mussten die Patienten die Behandlung abbrechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische Entgleisung aufgrund einer Progression nach Urteil der Prüfer (z. B. nicht kontrollierbare Schmerzen). • Nicht tolerable Toxizität. • Jeder Zustand, der den Patienten bei fortgesetzter Therapie einem Risiko aussetzt. • Andere nicht protokollspezifische Krebstherapie. • Schwangerschaft. • Patienten der Kohorte 1: Progression gemäß RECIST v1.1.
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p>Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die die Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden zwei Kohorten zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bislang unbehandelte Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet waren. • Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Platin-basierter Chemotherapie fortgeschritten oder wieder aufgetreten war (nicht gegenständlich). <p>Eine Stratifizierung oder ein Matching fanden nicht statt.</p> <p>Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, wurde jeder Patient mit Atezolizumab behandelt.</p>
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	<p>Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie. Die Prüfer, das Studienpersonal und Studienteilnehmer waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.</p> <p>Sowohl die Prüfer als auch die Patienten hatten keine Kenntnis der PD-L1-Kategorie. Das Ansprechen auf die Therapie und alle damit zusammenhängenden Endpunkte wurden neben der Erhebung durch die Prüfer durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung (IRF) beurteilt.</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die 	<p>Die Daten wurden getrennt für Kohorte 1 (nicht vorbehandelte, für Cisplatin ungeeignete Patienten) und Kohorte 2 (Patienten mit Progression während oder nach Chemotherapie mit Platin-Derivaten; nicht gegenständlich) analysiert. Zusätzlich waren Analysen getrennt nach PD-L1-Status</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)	prospektiv geplant. Im statistischen Analyseplan waren verschiedene Subgruppenanalysen prospektiv definiert.
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme 	<p>Die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden prospektiv in Subpopulationen entsprechend der immunhistochemisch bestimmten PD-L1-Expression im Tumorgewebe analysiert (IC0, IC1 und IC2/3).</p> <p><u>Primäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Der primäre Endpunkt bei Patienten der Kohorte 1 war die ORR ermittelt durch ein Expertengremium gemäß RECIST v1.1.</p> <p>Die Regeln und Richtlinien zur Beurteilung des Tumorstatus waren in einem separaten Annex zum Protokoll festgelegt.</p> <p>In die Primäranalyse der ORR wurden alle objektiv auswertbaren Patienten einbezogen, d. h. alle Patienten der ITT-Population, die das Prüfpräparat erhalten hatten und bei denen zu BL die Erkrankung gemäß RECIST v1.1. messbar war. Patienten, die die ORR-Kriterien nicht erfüllten oder bei denen nicht mindestens ein post-BL-Wert vorlag, wurden als Patienten eingegeben, die nicht auf die Therapie angesprochen hatten („Non-Responder“).</p> <p>Der primäre Endpunkt ORR wurde hierarchisch in einer a priori festgelegten Reihenfolge getestet. Es wurden drei Populationen analysiert, deren ORR auswertbar war: In zwei Analysen wurden die Patienten getrennt nach PD-1-Expression mittels Immunhistochemie (IC2/3 bzw. IC1, IC2 oder IC3) ausgewertet und in die dritte Analyse wurden alle Patienten mit auswertbaren Daten eingeschlossen (Die Daten wurden getrennt für Kohorte 1 und Kohorte 2 (nicht gegenständig) ausgewertet.</p> <p>Drei Hypothesen wurden sequentiell bei Patienten mit auswertbaren Daten geprüft (jeweils Bewertung durch das IRF):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ORR bei Patienten mit IC2/3-Status 2) ORR bei Patienten mit IC1/2/3-Status 3) ORR bei allen Patienten <p>Es wurde auf jeder Ebenen die Nullhypothese (ORR=10%) versus der alternativen Hypothese (ORR ≠ 10%) getestet. Die jeweils nächste Ebene wurde nur geprüft, wenn die Nullhypothese auf der vorherigen Stufe auf dem definierten Signifikanzniveau widerlegt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden konnte.</p> <p>Die 95% KIs wurden unter Einsatz der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Der exakte Binominaltest wurde eingesetzt, um zu überprüfen, ob sich die ORR signifikant zwischen der Atezolizumab- und der historischen Kontrollgruppe unterscheidet. Wenn der zweiseitige p-Wert signifikant und das geschätzte ORR größer als das der Nullhypothese zugrunde liegende ORR waren, war die Monotherapie mit Atezolizumab der historischen Kontrolle überlegen, vorausgesetzt die jeweils vorausgehende Hypothese war signifikant.</p> <p><u>Imputation fehlender Daten</u></p> <p>Hinsichtlich der ORR wurden Patienten, bei denen keine Daten nach BL vorlagen, als Patienten ohne ORR eingegeben („Non-Responder“). In der Analyse der DOR wurden Patienten, deren Erkrankung nicht fortgeschritten war und die nicht gestorben waren, zum Zeitpunkt der letzten Tumorerhebung zensiert. Falls keine Daten nach dem Erreichen der ORR vorlagen, wurden die Patienten zum Zeitpunkt der ersten CR oder PR plus ein Tag zensiert. Hinsichtlich des OS wurde bei Patienten, die nicht verstorben waren, der letzte bekannte Zeitpunkt, an dem sie noch lebten, eingegeben. Falls nach Beginn der Studie keine Daten zum Überleben vorlagen, wurde der Zeitpunkt des Einschlusses plus ein Tag eingegeben. Patienten, bei denen der Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder des Todes nicht bekannt war, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorerhebung zensiert. Für den Fall, dass Daten nach BL fehlten, wurde der Tag des Einschlusses plus ein Tag eingegeben.</p> <p>Für die statistischen Analysen wurde das Programm Biostat eingesetzt.</p>
-	Ergebnisse	
12	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden 	<p><u>Patientenfluss:</u></p> <p>Insgesamt 661 Patienten wurden hinsichtlich ihrer Eignung zur Teilnahme an der Studie überprüft. 223 Patienten waren nicht geeignet (Screening-Ausfälle). In die Studie eingeschlossen wurden 438 Patienten, von denen 122 Patienten zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse der Kohorte 1 angehörten. 118 Patienten der Kohorte 1 wurden mit Atezolizumab behandelt. Insgesamt 58,5% der Patienten der Kohorte 1 hatten die Behandlung mit Atezolizumab bis zum</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	<p>Zeitpunkt der Zwischenanalyse abgebrochen hauptsächlich aufgrund einer Krankheitsprogression (42,4%) und 28,0% hatten die Studie abgebrochen (23,7% Todesfälle).</p> <p>Zum 2. Datenschnitt der Kohorte 1 (Primäranalyse für ORR, 14. September 2015) wurden zwei Patienten der Kohorte 2 und ein Patient der Kohorte 1 der jeweils anderen Kohorte zugeordnet, da die Zuordnung per Datenschnitt vom 5. Mai 2015 nicht korrekt gewesen war. Zum Zeitpunkt 14. September 2015 umfasste die Kohorte 1 damit 123 Patienten, wovon 119 mit Atezolizumab behandelt worden waren. Insgesamt 86 Patienten (72,3%) hatten die Behandlung abgebrochen und bei der Mehrzahl der Patienten lag eine Krankheitsprogression zugrunde (53,8%). 52 Patienten (43,7%) hatten die Studie abgebrochen (davon 38,7% Todesfälle).</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Zum Zeitpunkt der Primäranalyse für ORR der Kohorte 1 (14 September 2015) setzten sich die Analysepopulationen wie folgt zusammen:</p> <p>Eingeschlossene Patienten der Kohorte 1: n=123 (100.0%) ITT: n=119 (96,7%) ITT mit 24 Wochen Nachbeobachtung: n=119 (96,7%)</p> <p>Auswertbar hinsichtlich der ORR: n=119 (96,7%) Auswertbar hinsichtlich der ORR mit 24 Wochen Nachbeobachtung: n=119 (96,7%) Sicherheitspopulation: n=119 (96,7%) Alle Patienten waren nach Einschluss des letzten Patienten über mindestens 24 Wochen beobachtet worden.</p> <p><u>Mindestens eine bedeutende Protokollverletzung</u>: n=27 (22,0%, 32 Ereignisse) Verletzung der Eignungskriterien: n=9 (7,3%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumorprobe erfüllt nicht die Kriterien: n=5 (4,1%) • Laborwerte erfüllten nicht die Kriterien: n=5 (4,1%) <p>Mindestens eine Verletzung der Studienprozeduren: n=19 (15,4%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere prozedurale für die Sicherheit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und/oder Wirksamkeit Abweichungen: n=17 (13,8%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Erreichen der Abbruchkriterien fortgesetzte Behandlung: n=2 (1,6%) <p><u>Änderungen der geplanten Analysen [14]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Analyse des Überlebens nach sechs Monaten, da der Endpunkt 1-Jahres-Überlebensrate nicht erreicht war. • Das PFS nach sechs und 12 Monaten wurde zur Ergänzung der Kaplan-Meier-Analysen ausgewertet. • Die Übereinstimmung zwischen der Bewertung des ORR gemäß RECIST v1.1 durch die Prüfarzte und das unabhängige Expertengremium (IRF) wurde überprüft. • Die Übereinstimmung zwischen der Bewertung des ORR gemäß RECIST v1.1 und der modifizierten RECIST-Version wurde geprüft (nur Kohorte 2). • Auf den Vergleich der ORR zwischen Atezolizumab und der historischen Kontrolle bei IC2/3-Patienten der Kohorten eins und zwei wurde verzichtet, da eine gepoolte Analyse angesichts der Unterschiede zwischen den Populationen im Nachhinein wenig sinnvoll erschien. • Aus den pharmakokinetischen Analysen und Analysen der Anti-Atezolizumab-Antikörper wurde Zyklus drei ausgeschlossen, da für einige der Proben die Zustimmung fehlte. • Per SAP erforderte die Dauer des CR eine über mindestens 27 Wochen stabile Erkrankung; stattdessen wurden mindestens 24 Wochen kalkuliert. • Auf Ersuchen der amerikanischen Gesundheitsbehörde wurden UE analysiert, die den Einsatz systemischer Kortikosteroide erforderten und keine andere offensichtliche Ätiologie hatten.
13	Aufnahme / Rekrutierung Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	<p>Einschluss des ersten Patienten: 13. Mai 2014 Einschluss des letzten Patienten: 30. März 2015.</p> <p>Mindestens 24 Monate Beobachtung nach Einschluss des letzten Patienten (primäre Analyse für ORR der Kohorte 1): 14. September 2015.</p> <p>Nachbeobachtung noch laufend.</p>
a: nach TREND 2004.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Da es sich bei der eingeschlossenen Studie IMvigor210 um eine nicht kontrollierte Studie handelt, wurde der Patientenfluss abweichend von den Dossievorgaben nicht gemäß CONSORT dargestellt.

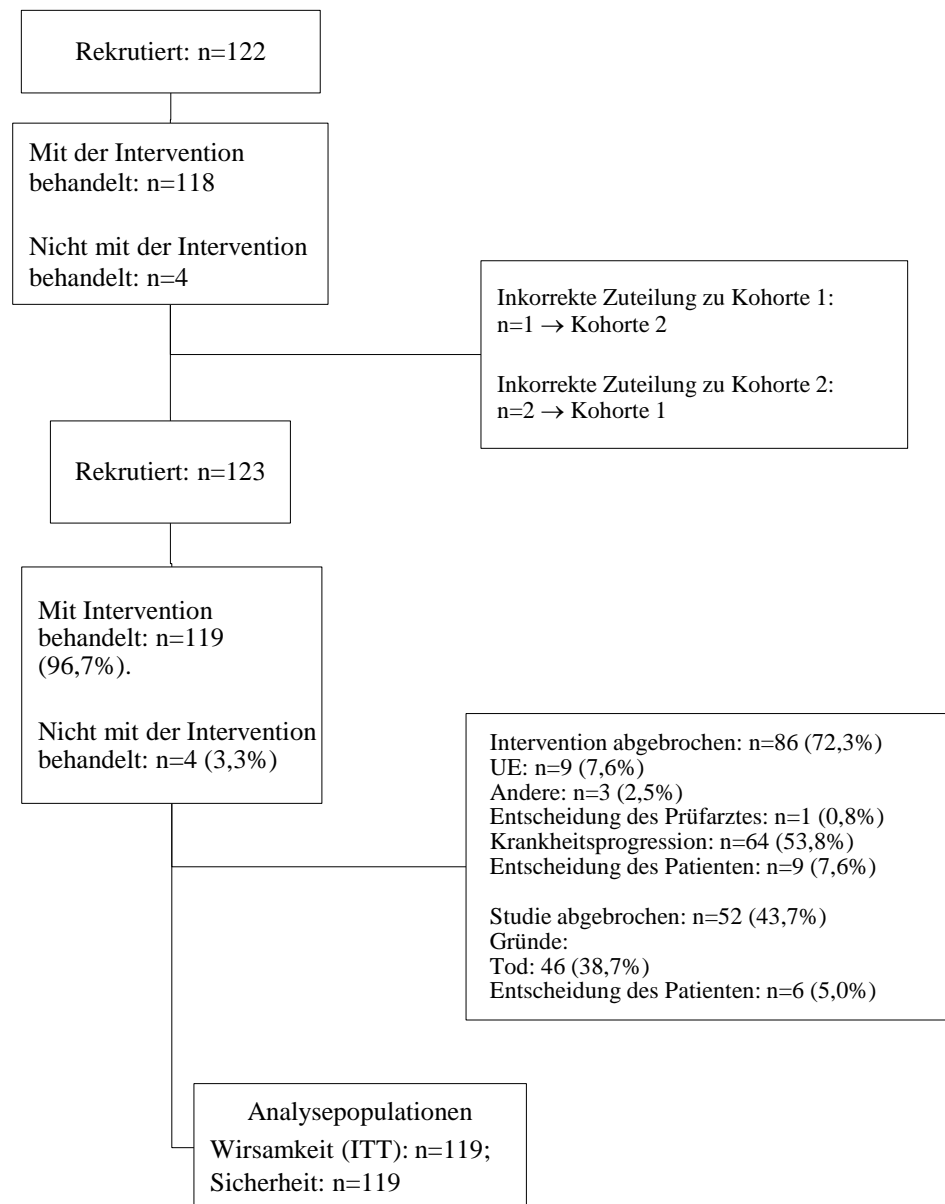


Abbildung 42: Patientenfluss der Kohorte 1 der Studie IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015)

Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bamias 2007

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale	Die Studie war eine prospektiv geplante, einarmige Phase II-Studie, die in zwei Zentren in Griechenland durchgeführt wurde. Studienziel war die Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin in älteren Patienten (>70 Jahre) mit fortgeschrittenem UC, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet waren.
-	Methoden	
3	Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstausswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<u>Ein- und Ausschlusskriterien</u> Einschlusskriterien: Histologisch gesichertes, fortgeschrittenes/metastasiertes Übergangszellkarzinom des Urothels, mit messbarer Erkrankung nach RECIST. Patienten sollten zumindest eines der folgenden Kriterien erfüllen, die eine Cisplatin-basierte Therapie ausschließen: <ul style="list-style-type: none"> ECOG-PS ≥ 2 Eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-clearance < 50 ml/min) Andere Komorbiditäten (Herzinsuffizienz, Grad 2 Neuropathie, Hörverlust) Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Historie von anderen Neoplasien oder unzureichender hämatopoietischer Funktion/Leberfunktion.
4	Intervention Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Inhalt: was wurde gegeben? Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung 	Gemcitabin 1.250 mg/m ² i.v. an Tag 1. Carboplatin an Tag 1, dosiert nach AUC=2,5 (Calvert Formel), Zyklusdauer: 2 Wochen. Die Behandlung war für 8 Zyklen geplant, konnte jedoch nach Ansprechen verlängert werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>der Intervention bei jeder Einheit dauern?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p>Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin in älteren Patienten (>70 Jahre) mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet waren.</p>
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p>Primäres Kriterium: ORR nach RECIST-Kriterien.</p> <p>Sekundäre Kriterien: OS, PFS und Verträglichkeit.</p>
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p>Die Stichprobengröße basierte auf der erwarteten Breite des 95%-Konfidenzintervalls der geschätzten Ansprechrate (35%). Das geschätzte 95%-Konfidenzintervall für eine Stichprobe von 34 Patienten lag bei 20-50%.</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p>Nicht anwendbar</p>
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	<p>Keine Verblindung</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der 	<p>Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)	
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Eingesetzte statistische Software oder Programme 	<p>Vergleich von Studiengruppen: nicht anwendbar.</p> <p>Die ORR wurde nach dem ITT Prinzip ausgewertet.</p> <p>PFS war definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression, Tod aufgrund der Erkrankung, oder letzter Termin der Nachverfolgung.</p> <p>Alle Patienten, die aus unterschiedlichen Gründen nicht in die TTP-Analyse eingeschlossen werden konnten, wurden als Non-Responder bewertet.</p> <p>Das OS wurde definiert als Zeit von Therapiebeginn bis zum Tod oder bis zum letzten Patientenkontakt. PFS und OS wurde nach der Kaplan-Meier Methode ausgewertet (SPSS Version 11.1).</p>
-	Ergebnisse	
12	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen 	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	
13	Aufnahme / Rekrutierung Zeitpunkte, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Rekrutierung zwischen November 2003 und Mai 2006
a: nach TREND 2004.		

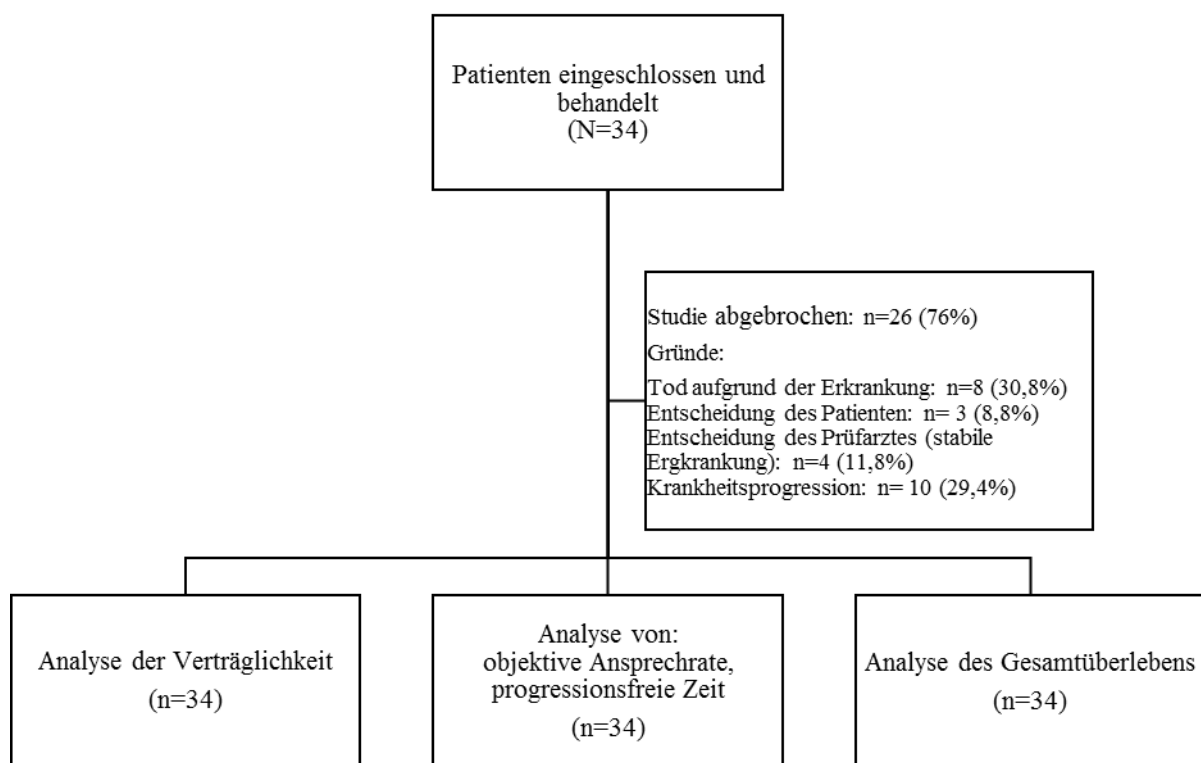


Abbildung 43: Patientenfluss der Studie Bamias 2007

Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bellmunt 2001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale	Die Studie war eine prospektive, nicht randomisierte, nicht-verblindete, einarmige Studie. Studienziel war die Erhebung des Sicherheitsprofils einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin in Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet waren
-	Methoden	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstausswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u></p> <p>Einschlusskriterien: Histologisch gesichertes, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes UC. Patienten nicht geeignet für Cisplatin-basierte Chemotherapie (WHO PS von 2 und/oder Kreatininclearance von <1 ml/s). Vorangegangene Chemotherapie für metastasierte Erkrankung (2 Patienten) oder adjuvante/neoadjuvante Behandlung (3 Patienten) waren erlaubt.</p> <p>Patienten mit WHO PS von 3 oder 4 wurden nicht in die Studie eingeschlossen.</p>
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhalt: was wurde gegeben? Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? Verbreiter: wer verabreichte die Intervention? Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p>Gemcitabin 1.000 mg/m² i.v. über 30 Minuten an den Tagen 1 und 8, jede dritte Woche.</p> <p>Carboplatin, i.v. über eine Stunde an Tag 1, alle 3 Wochen, dosiert nach AUC=5 (aufgrund von Toxizität in einer zweiten Kohorte nach AUC=4,5). Nach Auftreten von febriler Neutropenie oder Grad 4 Thrombozytopenie (mit Erholung innerhalb von drei Wochen) wurde die Dosierung für beide Wirkstoffe auf 75% reduziert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	Ziel der Machbarkeitsstudie war die Bestimmung der sicheren Dosierung von Carboplatin/Gemcitabin in Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet waren. Alle Patienten mit zumindest einer Dosierung wurden in die Auswertung der Sicherheit eingeschlossen. Post-hoc wurden alle Patienten mit zumindest zwei Therapiezyklen für die Auswertung des Ansprechens auf die Behandlung eingeschlossen.
6	Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	Primäre Kriterien: Auswertung der Verträglichkeit der Behandlung Sekundäre Kriterien: OS
7	Fallzahl Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	Nicht anwendbar
8	Zuweisungsmethode <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	Nicht anwendbar
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	Nicht anwendbar
10	Analyseeinheit <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, 	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Gruppe, Gemeinde)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn sich die Analyseneinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Eingesetzte statistische Software oder Programme 	Nicht anwendbar
-	Ergebnisse	
12	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt 	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	nach Studienbedingungen <ul style="list-style-type: none"> Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	
13	Aufnahme / Rekrutierung Zeitpunkte, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Rekrutierung von Juni 1997 bis Juli 1998
a: nach TREND 2004.		

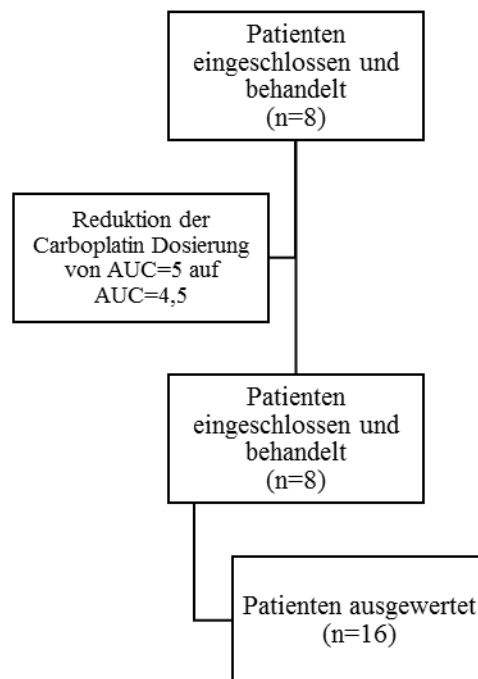


Abbildung 44: Patientenfluss der Studie Bellmunt 2001

Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Carles 2000

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale	Die Studie war eine prospektive, nicht randomisierte, nicht-verblindete, einarmige Phase II-Studie. Studienziel war die Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin in Patienten mit fortgeschrittenem/ metastasiertem UC, die nicht für Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet waren
-	Methoden	
3	Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<u>Ein- und Ausschlusskriterien</u> Eingeschlossen wurden Patienten mit histologisch gesichertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC (T4bN0M0 oder Tx N1–3 M0–1) Karnofsky PS $\geq 50\%$, normale kardiovaskuläre Funktion und Leberfunktion, Kreatinin-Clearance zwischen 20 and 55 ml/min. Vorangegangene Chemotherapien für metastasierte Erkrankung waren nicht erlaubt. Die Studie wurde in drei Zentren des Hospital del Mar (Barcelona, Spanien) durchgeführt.
4	Intervention Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Inhalt: was wurde gegeben? Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	Gemcitabin 1.000 mg/m ² i.v. an den Tagen 1 und 8. Carboplatin i.v. über eine Stunde an Tag 1, alle 3 Wochen, dosiert nach AUC=5. Die Behandlung wurde nach 6 Zyklen oder nach Progression abgebrochen.
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p>Primäre Kriterien: Ansprechrate und Rate der unerwünschten Ereignisse</p> <p>Klinische Ansprechraten wurden nach WHO Kriterien erhoben. Der Schweregrad von Nebenwirkungen basierte auf den aktuellen CTCAE Kriterien.</p> <p>Sekundäres Kriterium: Gesamtüberleben</p>
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	Nicht anwendbar
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	Nicht anwendbar
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	Nicht anwendbar
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	<p>Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient</p>
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für 	Nicht anwendbar

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen <ul style="list-style-type: none"> • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Eingesetzte statistische Software oder Programme 	
-	Ergebnisse	
12	Patientenfluss <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle
13	Aufnahme / Rekrutierung Zeitpunkte, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Rekrutierung in den Jahren 1997 und 1998
a: nach TREND 2004.		

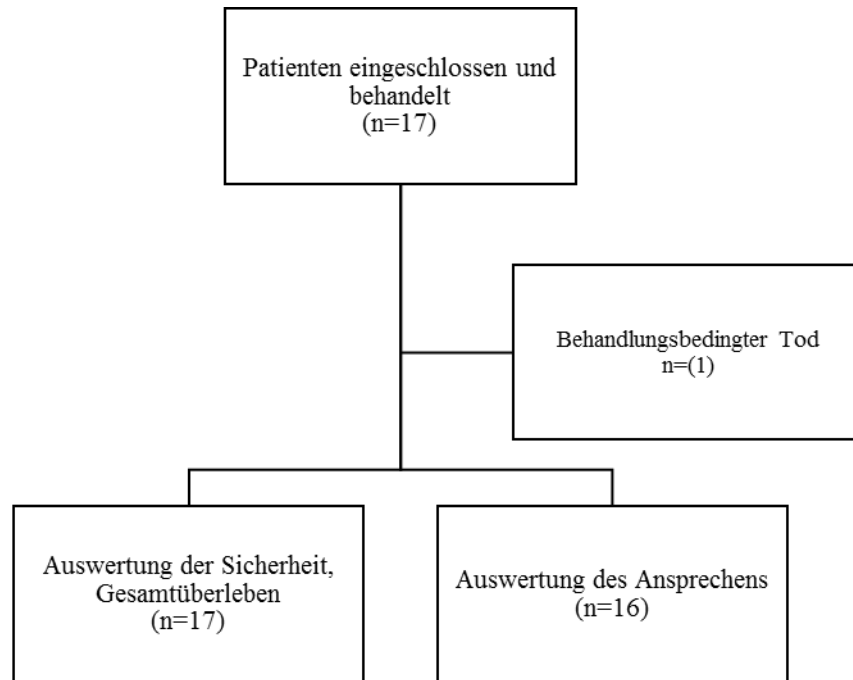


Abbildung 45: Patientenfluss der Studie Carles 2000

Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie De Santis 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale 	Durchführung einer randomisierten, zweiarmigen Phase II/III Studie, um die Wirksamkeit von zwei Carboplatin-haltigen Interventionen in Patienten mit Harnblasenkarzinom zu untersuchen, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet sind.
-	Methoden	
3	Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p><u>Einschluss- und Ausschlusskriterien</u></p> <p>Eingeschlossen wurden Patienten mit histologisch bestätigtem Urothelkarzinom des Harntraktes, nicht entfernten Lymphknoten (N+), Fernmetastasen (M1, Stadium IV) oder nicht operablem Primärtumor (T3-4) mit messbarer Erkrankung nach RECIST.</p> <p>Alle Patienten mussten für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet sein (WHO PS von 2 und/oder GFR >30 ml/min und <60 ml/min).</p> <p>Vorangegangene systemische Chemotherapien oder biologische Therapien waren nicht erlaubt.</p> <p><u>Rekrutierung</u></p> <p>Insgesamt wurden 238 Patienten in 29 Zentren (11 Ländern) zwischen März 2001 und März 2008 rekrutiert.</p> <p>Länder (Anzahl der Zentren):</p> <p>Österreich (2)</p> <p>Belgien (4)</p> <p>Dänemark (1)</p> <p>Deutschland (1)</p> <p>Ungarn (1)</p> <p>Israel (1)</p> <p>Italien (2)</p> <p>Niederlande (7)</p> <p>Polen (1)</p> <p>Spanien (5)</p> <p>Vereinigtes Königreich (4)</p>
4	Intervention <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhalt: was wurde gegeben? Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? 	<p>Patienten erhielten eine der zwei zufällig zugewiesenen Therapien:</p> <p>M-CAVI: Methotrexat 30 mg/m² i.v. an den Tagen 1, 15, und 22. Carboplatin in Milligramm (4,5x[GFR+25]) i.v. über eine Stunde an Tag 1, jede vierte Woche). Vinblastin 3 mg/m² i.v. an den Tagen 1, 15,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p>und 22.</p> <p>GC: Gemcitabin 1.000 mg/m² i.v. über 30 Minuten an den Tagen 1 und 8, gefolgt von Carboplatin in Milligramm (4,5x[GFR+25]) i.v. über eine Stunde an Tag 1, alle drei Wochen.</p> <p>Die Behandlung wurde fortgesetzt bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Abbruch auf Grund von Toxizität.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p>Studienziel war der Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit in beiden Studienarmen.</p>
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p>Das primäre Zielkriterium war das OS. Verträglichkeit und Lebensqualität waren sekundäre Zielgrößen.</p>
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p>Das mediane Überleben im M-CAVI Arm wurde mit 9 Monaten erwartet. Um eine 50%ige Verbesserung im medianen Überleben im GC Arm zu detektieren (13,5 Monate) waren 192 Todesfälle zu erreichen (Zweiseitiger Log-rank-Test mit $\alpha=0,05$ und $1-\beta=0,2$). Unter der Annahme, dass 85% der Patienten bis zum Tod nachverfolgt werden, war der Einschluss von 225 Patienten geplant.</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p>Patienten wurden im EORTC Headquarter zentral randomisiert. Es waren keine formalen Interim-Analysen geplant.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: WHO-PS, Nierenfunktion, Zentrum</p>
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der 	<p>Über eine Verblindung wurde nicht berichtet. Es ist davon auszugehen, dass die Behandlung nicht verblindet war.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbedingung verblindet? <ul style="list-style-type: none"> • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	
10	Analyseeinheit <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Eingesetzte statistische Software oder Programme 	Die Endpunkt OS und ORR wurden nach dem ITT Prinzip ausgewertet. Stratifizierungsfaktoren für die Auswertung des OS waren WHO PS, Nierenfunktion, Zentrum. Post-hoc wurde der Einfluss von Bajorin-Risikogruppen auf das OS untersucht.
-	Ergebnisse	
12	Patientenfluss <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die 	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen <ul style="list-style-type: none"> Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	
13	Aufnahme / Rekrutierung Zeitpunkte, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Rekrutierung zwischen März 2001 und März 2008

a: nach TREND 2004.

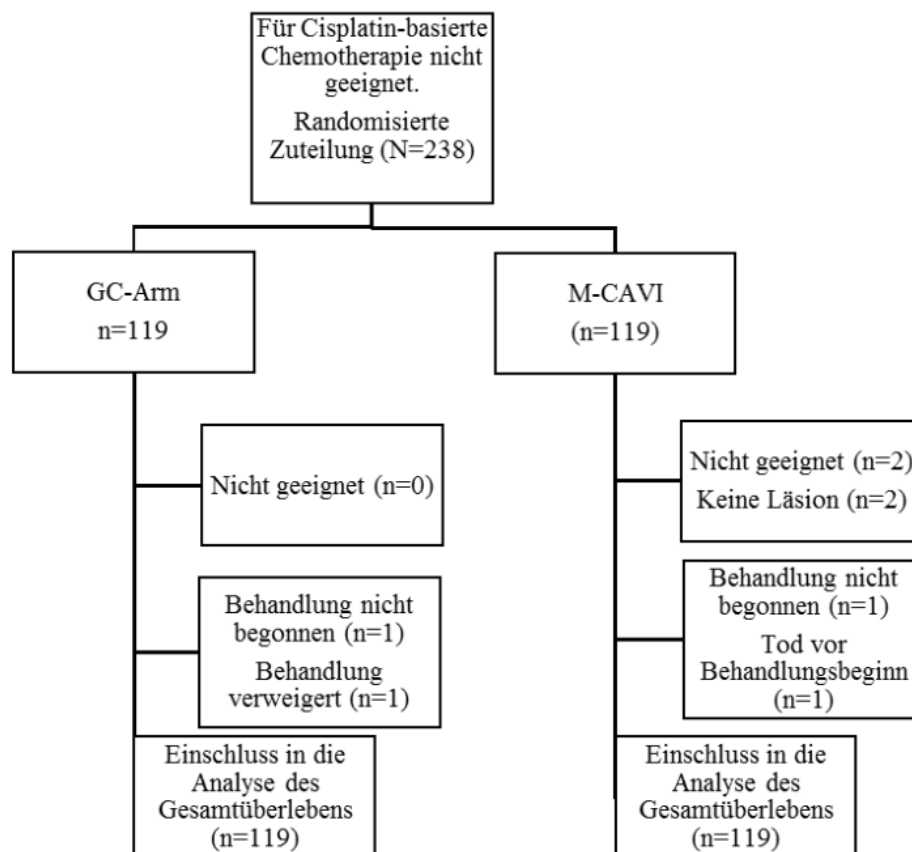


Abbildung 46: Patientenfluss der Studie De Santis 2012

Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Linardou 2004

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale	Die Studie war eine prospektiv geplante, einarmige multizentrische Phase II-Studie. Studienziel war die Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin in älteren Patienten mit fortgeschrittenem Blasenkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet waren.
-	Methoden	
3	Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<u>Ein- und Ausschlusskriterien</u> Einschlusskriterien waren: Histologisch oder zytologisch gesichertes, inoperables oder metastasiertes Blasenkarzinom, ECOG-PS von 3, GFR <50 ml/min oder Alter über 75 Jahren. Vorangegangene Chemotherapie für fortgeschrittene Erkrankung war nicht erlaubt. Eine vorangegangene adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie war erlaubt, falls ein therapiefreies Intervall von mindestens 12 Monaten vor Studieneinschluss bestand. Ausschlusskriterien waren: andere maligne Tumoren oder eine Historie von anderen Neoplasien (außer Nicht-Melanom-Hautkrebs oder radikal entferntes in situ Karzinom des Gebärmutterhalses); Metastasen im Zentralnervensystem, GFR <30 ml/min; unzureichende hämatopoetische Funktion.
4	Intervention Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Inhalt: was wurde gegeben? Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? 	Gemcitabin 1.000 mg/m ² i.v. als 30-minütige Infusion an Tag 1 und 8. Carboplatin an Tag 1, dosiert nach AUC=4 (Calvert Formel), Zyklusdauer: 3 Wochen. Die Behandlung war für 6 Zyklen geplant, konnte jedoch nach Ansprechen verlängert werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin als Erstlinientherapie in älteren Patienten mit fortgeschrittenem Blasenkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet waren.
6	Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	Primäres Kriterium: ORR nach RECIST-Kriterien. Sekundäre Kriterien: OS, TTP und Verträglichkeit.
7	Fallzahl Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	Die Stichprobengröße basierte auf der erwarteten Breite des 95%-Konfidenzintervalls ($\pm 13\%$) der geschätzten Ansprechrate (40%). Das geschätzte 95%-Konfidenzintervall für eine Stichprobe von 58 Patienten lag bei 27-53%.
8	Zuweisungsmethode <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	Nicht anwendbar
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	Keine Verblindung
10	Analyseeinheit <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der 	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)	
11	Statistische Methoden <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Eingesetzte statistische Software oder Programme 	Vergleich von Studiengruppen: nicht anwendbar. Die TTP war definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten dokumentierten Progression. Studienabbrecher oder verstorbene Patienten wurden als Non-Responder gewertet. Das OS war definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod oder zum letzten Kontakt. Die Kaplan-Meier Methode wurde zur Auswertung von TTP und den Überlebenskurven eingesetzt (SPSS Version 11.1).
-	Ergebnisse	
12	Patientenfluss <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle
13	Aufnahme / Rekrutierung Zeitpunkte, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Rekrutierung zwischen August 2000 and Mai 2002
a: nach TREND 2004.		

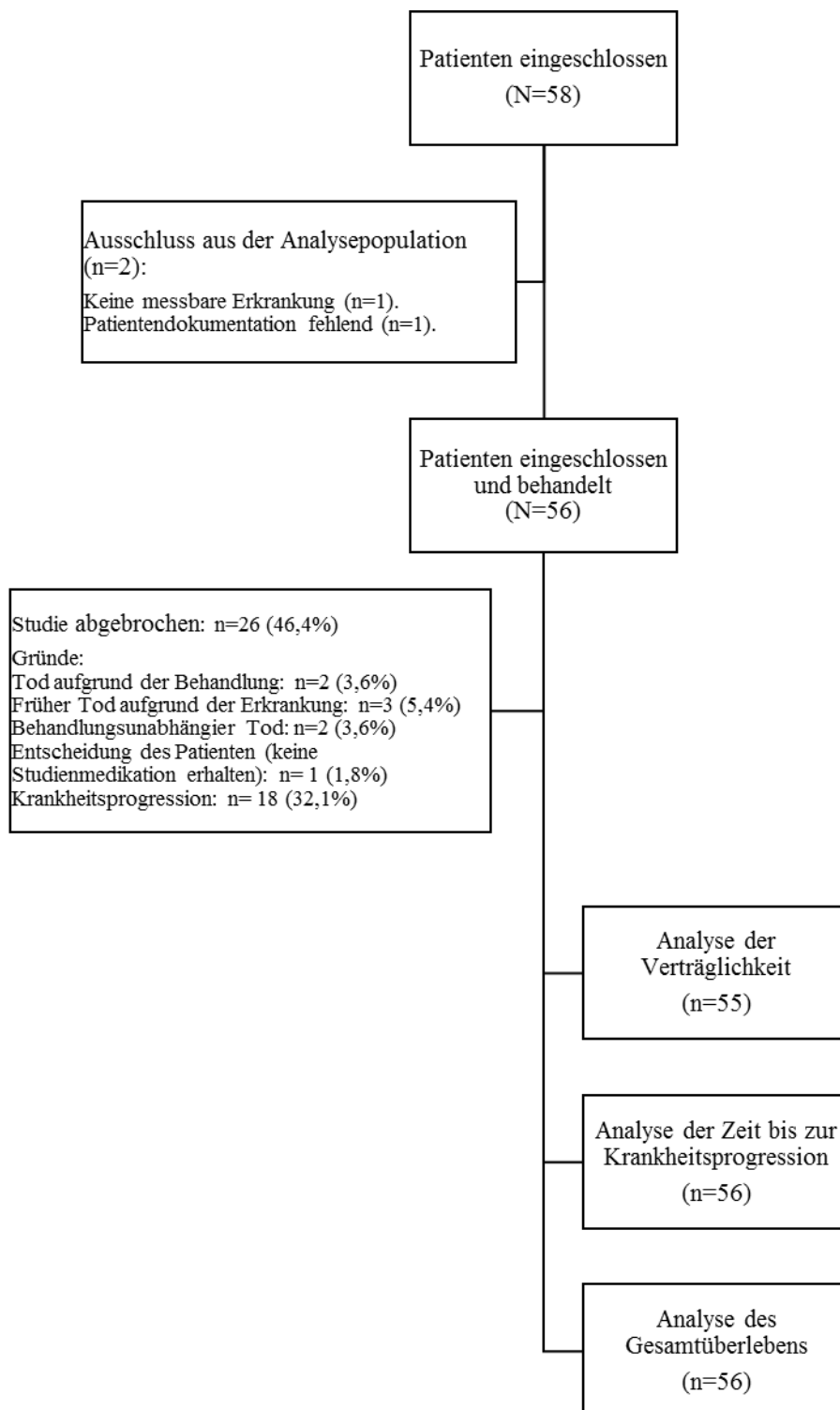


Abbildung 47: Patientenfluss der Studie Linardou 2004

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMvigor210

Studie: IMvigor210

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Version 8 des Studienprotokolls (datiert 31.10.2016) [76], und statistischer Analyseplan, Version 1 (datiert 05.06.2015) [77]	A

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:

Es handelt sich um eine einarmige Studie (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie und zum Vergleich mit der zVT im Dossier wurden historische Kontrollgruppen herangezogen (A).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Baselinecharakteristika von IMvigor210 und den historischen Studien sind vergleichbar, ebenso ist die Häufigkeit von prognostischen Faktoren für das Überleben, wie PS und viszerale Metastasen, zwischen den Vergleichsgruppen ähnlich. Aufgrund der Tatsache, dass keine randomisierten Gruppen für den Vergleich herangezogen werden, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass unbekannte Einflussgrößen in den Vergleichsgruppen unterschiedlich verteilt sind.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie und die Prüferärzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie und die Prüferärzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige Verzerrungsaspekte konnten nicht identifiziert werden (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Wegen des eindeutigen Kriteriums „Tod“ als Basis zur Erhebung des Endpunkts OS ist der Endpunkt trotzdem als nicht hoch verzerrt zu beurteilen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Objektive Ansprechrates**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Bildgebungsbasierte Befunde wurden jedoch auch durch ein IRF bewertet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Bildgebungsbasierte Befunde wurden jedoch auch durch ein IRF bewertet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Bildgebungsbasierte Befunde wurden jedoch auch durch ein IRF bewertet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Trotzdem ist zumindest die Erhebung der schweren UE und SUE als nicht hoch verzerrt zu beurteilen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Studie: Bamias 2007**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Bamias 2007 [5]	A

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:

Es handelt sich um eine einarmige Phase II-Studie (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Phase II-Studie (A).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Baselinecharakteristika von IMvigor210 und den historischen Studien sind vergleichbar, ebenso ist die Häufigkeit von prognostischen Faktoren für das Überleben, wie PS und viszerale Metastasen, zwischen den Vergleichsgruppen ähnlich. Aufgrund der Tatsache, dass keine randomisierten Gruppen für den Vergleich herangezogen werden, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass unbekannte Einflussgrößen in den Vergleichsgruppen unterschiedlich verteilt sind.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüferärzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüferärzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige Verzerrungsaspekte konnten nicht identifiziert werden (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Wegen des eindeutigen Kriteriums „Tod“ als Basis zur Erhebung des Endpunkts OS ist der Endpunkt trotzdem als nicht hoch verzerrt zu beurteilen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Studie: Bellmunt 2001**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Bellmunt 2001 [6]	A

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:

 Es handelt sich um eine einarmige Studie (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Es handelt sich um eine einarmige Phase II-Studie (A)

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Baselinecharakteristika von IMvigor210 und den historischen Studien sind vergleichbar, ebenso ist die Häufigkeit von prognostischen Faktoren für das Überleben, wie PS und viszerale Metastasen, zwischen den Vergleichsgruppen ähnlich. Aufgrund der Tatsache, dass keine randomisierten Gruppen für den Vergleich herangezogen werden, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass unbekannte Einflussgrößen in den Vergleichsgruppen unterschiedlich verteilt sind.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfer und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfer und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Allen Patienten, die zumindest eine Dosis der Chemotherapie erhielten, waren für die Auswertung der Nebenwirkungen verfügbar (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Studie: Carles 2000**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Carles 2000 [7]	A

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:

Es handelt sich um eine einarmige Phase II-Studie (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Phase II-Studie (A).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Baselinecharakteristika von IMvigor210 und den historischen Studien sind vergleichbar, ebenso ist die Häufigkeit von prognostischen Faktoren für das Überleben, wie PS und viszerale Metastasen, zwischen den Vergleichsgruppen ähnlich. Aufgrund der Tatsache, dass keine randomisierten Gruppen für den Vergleich herangezogen werden, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass unbekannte Einflussgrößen in den Vergleichsgruppen unterschiedlich verteilt sind.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfer und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfer und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Wegen des eindeutigen Kriteriums „Tod“ als Basis zur Erhebung des Endpunkts OS ist der Endpunkt trotzdem als nicht hoch verzerrt zu beurteilen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die zumindest eine Dosis der Chemotherapie erhielten, waren für die Auswertung verfügbar. Ein Patient wurde aufgrund eines behandlungsbedingten Todesfalls aus der Auswertung ausgeschlossen. Die Analysepopulation entsprach 94,1% der ITT-Population (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle eingeschlossenen Patienten waren für die Auswertung der Nebenwirkungen verfügbar (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Studie: De Santis 2012**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: De Santis 2012 [8]	A
Publikation: De Santis 2009 [95]	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisiert kontrollierte Studie (A, B).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten wurden durch das EORTC Headquater zentral randomisiert mit Stratifizierung für
Performance Status, GFR und Institution (A, B).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte zentral im EORTC Headquater (A, B).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Angaben zur Verblindung, es ist jedoch davon auszugehen, dass die Studie nicht verblindet war (A, B).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Angaben zur Verblindung, es ist jedoch davon auszugehen, dass die Studie nicht verblindet war (A, B).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung (A, B).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf endpunktübergreifende Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise darauf, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden (A, B).

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Angaben zur Verblindung, es ist jedoch davon auszugehen, dass die Studie nicht verblindet war (A, B). Wegen des eindeutigen Kriteriums „Tod“ als Basis zur Erhebung des Endpunkts OS ist der Endpunkt trotzdem als nicht hoch verzerrt zu beurteilen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Obwohl die randomisierte Studie wahrscheinlich nicht verblindet war, wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt, und es finden sich keine Hinweise darauf, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden (A, B).

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht verblindet (A, B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Obwohl die randomisierte Studie nicht verblindet war, wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt, und es finden sich keine Hinweise darauf, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden (A, B).

Studie: Linardou 2004**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Linardou 2004 [9]	A

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:

 Es handelt sich um eine einarmige Phase II-Studie (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Es handelt sich um eine einarmige Phase II-Studie (A)

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Baselinecharakteristika von IMvigor210 und den historischen Studien sind vergleichbar, ebenso ist die Häufigkeit von prognostischen Faktoren für das Überleben, wie PS und viszerale Metastasen, zwischen den Vergleichsgruppen ähnlich. Aufgrund der Tatsache, dass keine randomisierten Gruppen für den Vergleich herangezogen werden, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass unbekannte Einflussgrößen in den Vergleichsgruppen unterschiedlich verteilt sind.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfer und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfer und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige Verzerrungsaspekte konnten nicht identifiziert werden (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Wegen des eindeutigen Kriteriums „Tod“ als Basis zur Erhebung des Endpunkts OS ist der Endpunkt trotzdem als nicht hoch verzerrt zu beurteilen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zwei Patienten wurden von der Auswertung ausgeschlossen: für einen Patienten fehlten Unterlagen, ein Patient hatte keine messbare Erkrankung zu Studienbeginn (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
