



IQWiG-Berichte – Nr. 860

Atezolizumab (Mammakarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-81
Version: 1.0
Stand: 20.12.2019

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Atezolizumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

20.09.2019

Interne Auftragsnummer

A19-81

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sophie Thiemann
- Anne Catharina Brockhaus
- Michaela Florina Kerekes
- Marco Knellingen
- Stefan Kobza
- Katrin Nink
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Atezolizumab, Triple-negativer Brustkrebs, Nutzenbewertung, NCT02425891

Keywords: Atezolizumab, Triple Negative Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02425891

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	16
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	17
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	18
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	19
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	19
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)	20
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)	21
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung.....	21
2.7.3.2 Studienpool	22
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	23
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	23
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	23
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	23
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	23
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	23
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	24

2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	24
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	24
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	24
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ...	24
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	24
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	25
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	25
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	25
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	25
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	25
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	29
3.2.1	Behandlungsdauer	30
3.2.2	Verbrauch	30
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	31
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	32
3.2.6	Versorgungsanteile	34
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	34
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	36
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	36
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	37
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	40
5	Literatur	42
	Anhang A – Studien- und Interventionscharakteristika der Studie IMpassion130	48
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	52

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab	3
Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab	6
Tabelle 5: Zulassung und Leitlinienempfehlungen von nab-Paclitaxel (Monotherapie) und Paclitaxel (Monotherapie) im vorliegenden Anwendungsgebiet	8
Tabelle 6: Überblick über die vom pU eingeschlossenen Studien zum Vergleich nab-Paclitaxel vs. andere Taxane	10
Tabelle 7: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	18
Tabelle 8: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	36
Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	37
Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	38
Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel	49
Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel	51

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
TNBC	Triple-negative Breast Cancer (triple-negatives Mammakarzinom)
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Atezolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.09.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Atezolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.09.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel (Atezolizumab + nab-Paclitaxel) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC), deren Tumoren eine Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben	anthrazyklin- und / oder taxanhaltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b. Der pU wählt das Taxan nab-Paclitaxel aus. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom	

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel festgelegt. Der pU benennt zwar die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA, zieht dann aber das Taxan nab-Paclitaxel als Vergleichstherapie heran. Nab-Paclitaxel ist jedoch nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie zugelassen. Die Zulassung von nab-Paclitaxel umfasst lediglich die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei Erwachsenen, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige anthrazyklinhaltige Therapie nicht angezeigt ist. Der G-BA weist darauf hin, dass nab-Paclitaxel nur dann als Komparator für den Nachweis eines Zusatznutzens

herangezogen werden kann, wenn im Dossier anhand von geeigneten Studien nachgewiesen wird, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Paclitaxel ist. Der pU hat hierzu Daten aus verschiedenen Studien vorgelegt, die aber nicht ausreichen, um die Vergleichbarkeit zu zeigen, insbesondere weil:

- in der Mehrzahl der Studien nab-Paclitaxel in einer anderen Dosierung oder einem anderen Dosierungsregime eingesetzt wurde als in der vom pU für die Nutzenbewertung von Atezolizumab vorgelegten Studie;
- aus der verbleibenden Studie mit ähnlicher Dosierung von nab-Paclitaxel keine Angaben zu unerwünschten Ereignissen vorliegen und
- es sich dabei zudem um eine retrospektive Kohortenstudie mit entsprechenden methodischen Limitationen handelt;
- sich zudem auch für die Wirksamkeitsendpunkte nicht ausreichend sicher abschätzen lässt, ob eine Gleichheit oder Nichtunterlegenheit von nab-Paclitaxel gegenüber anderen Taxanen vorliegt;
- je nach Studie die Anwendung der eingesetzten Taxane (Paclitaxel, Docetaxel) von der Zulassung abweicht.

Aufgrund der nicht ausreichend gezeigten Vergleichbarkeit im Nutzen von nab-Paclitaxel mit einem im Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan, kann nab-Paclitaxel nicht als Komparator für den Nachweis eines Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel herangezogen werden.

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird zudem anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

In seine Bewertung schließt der pU die Studie IMpassion130 zum Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel gegenüber nab-Paclitaxel ein, die er als relevant für seine Nutzenbewertung einschätzt.

Wie zuvor dargelegt, ist der vom pU gewählte Komparator nab-Paclitaxel nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel geeignet. Damit sind die Studie IMpassion130 und die vom pU dazu vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit TNBC, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab.

Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben	anthrazyklin- und / oder taxanhaltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Der pU wählt das Taxan nab-Paclitaxel aus.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel (Atezolizumab + nab-Paclitaxel) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC), deren Tumoren eine Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben	anthrazyklin- und / oder taxanhaltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Der pU wählt das Taxan nab-Paclitaxel aus.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom</p>	

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel festgelegt. Der pU benennt zwar die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA, zieht dann aber das Taxan nab-Paclitaxel als Vergleichstherapie heran. Nab-Paclitaxel ist jedoch nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie zugelassen. Die Zulassung von nab-Paclitaxel umfasst lediglich die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei Erwachsenen, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige anthrazyklinhaltige Therapie nicht angezeigt ist [3]. Der G-BA weist darauf hin, dass nab-Paclitaxel nur dann als Komparator für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden kann, wenn im Dossier anhand von geeigneten Studien nachgewiesen wird, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Paclitaxel ist [4]. Der pU hat hierzu Daten aus verschiedenen Studien vorgelegt, die aber nicht ausreichen, um die Vergleichbarkeit zu zeigen, insbesondere weil:

- in der Mehrzahl der Studien nab-Paclitaxel in einer anderen Dosierung oder einem anderen Dosierungsregime eingesetzt wurde als in der vom pU für die Nutzenbewertung von Atezolizumab vorgelegten Studie;

- aus der verbleibenden Studie mit ähnlicher Dosierung von nab-Paclitaxel keine Angaben zu unerwünschten Ereignissen vorliegen und
- es sich dabei zudem um eine retrospektive Kohortenstudie mit entsprechenden methodischen Limitationen handelt;
- sich zudem auch für die Wirksamkeitsendpunkte nicht ausreichend sicher abschätzen lässt, ob eine Gleichheit oder Nichtunterlegenheit von nab-Paclitaxel gegenüber anderen Taxanen vorliegt;
- je nach Studie die Anwendung der eingesetzten Taxane (Paclitaxel, Docetaxel) von der Zulassung abweicht.

Die Limitationen der vorgelegten Studien werden nachfolgend detailliert erläutert.

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird zudem anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Eignung von nab-Paclitaxel als Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung

Der pU benennt wie bereits beschrieben nab-Paclitaxel als Vergleichstherapie. Für die Nutzenbewertung legt er seine Studie IMpassion130 [5-14] vor, in der Atezolizumab + nab-Paclitaxel gegenüber nab-Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet untersucht wird. In der Studie IMpassion130 wird nab-Paclitaxel in beiden Studienarmen in einer Dosierung von 100 mg/m² Körperoberfläche (KOF) an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tages-Zyklus verabreicht. Wie bereits beschrieben ist nab-Paclitaxel nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie zugelassen [3]. Während des Zulassungsprozesses von nab-Paclitaxel bei der Europäischen Zulassungsagentur (EMA) hat der betroffene pU vielmehr selbst den Antrag auf Zulassung für die Erstlinientherapie zurückgezogen. Dies erfolgte vor dem Hintergrund eines numerisch kürzeren Gesamtüberlebens für Patientinnen unter nab-Paclitaxel im Vergleich zu Patientinnen unter Paclitaxel [15].

Die nachfolgende Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Zulassung und den Einsatz gemäß Leitlinien in der Monotherapie von Paclitaxel und nab-Paclitaxel.

Tabelle 5: Zulassung und Leitlinienempfehlungen von nab-Paclitaxel (Monotherapie) und Paclitaxel (Monotherapie) im vorliegenden Anwendungsgebiet

Wirkstoff	Zulassung ^a	Dosierung	
		Gemäß Fachinformation	Gemäß Leitlinie ^b (sofern Angabe vorhanden)
nab-Paclitaxel (Monotherapie)	nicht zugelassen [3]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erstlinientherapie: nicht zugelassen ▪ Zweitlinientherapie – für Patientinnen und Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 260 mg/m² KOF alle 3 Wochen [3] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nationale S3-Leitlinie [16]: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 125 mg/m² KOF an Tag 1, 8, 15 eines 28-Tages-Zyklus ▪ NCCN-Leitlinie [17]: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 100 oder 125 mg/m² KOF wöchentlich an Tag 1, 8, 15 eines 28-Tages-Zyklus oder ▫ 260 mg/m² KOF alle 21 Tage
Paclitaxel (Monotherapie)	Als Monotherapie ist Paclitaxel angezeigt zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, die nicht auf eine anthrazyklinhaltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür in Frage kommen [18].	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erstlinientherapie: keine dezidierte Angabe zur Dosierung für die Monotherapie ▪ Zweitlinientherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 175 mg/m² KOF alle 3 Wochen [18]. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NCCN-Leitlinie [17]: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 175 mg/m² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus ▫ 80 mg/m² KOF wöchentlich
<p>a. bezogen auf das Anwendungsgebiet der Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms in der Erstlinientherapie</p> <p>b. Folgende Leitlinien wurden zu Angaben der Dosierung untersucht: S3-Leitlinie der AWMF, DKG und DKH Version 4.2 2019 [16], Leitlinie der AGO Version 2019.1 [19], Leitlinie DGHO / onkopedia 2018 [20], Leitlinie der ESMO 2018 [21], Leitlinie der NCCN Version 1.2019 [17]. Konkrete Angaben zur Dosierung finden sich in der S3- und der NCCN-Leitlinie, ohne Angabe der Therapielinie. Darüber hinaus gibt es auch Empfehlungen der AGO, DGHO und ESMO, Taxane in der Monotherapie im Anwendungsgebiet einzusetzen.</p> <p>AGO: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie; AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; DKH: Deutsche Krebshilfe; DKG: Deutschen Krebsgesellschaft; ESMO: Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; KOF: Körperoberfläche; NCCN: National Comprehensive Cancer Network</p>			

Wie in Tabelle 5 beschrieben, liegen im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms heterogene Angaben zur Dosierung von nab-Paclitaxel und Paclitaxel zwischen Fachinformationen und Leitlinien vor, da in den Leitlinien zusätzlich ein wöchentliches Dosierungsregime empfohlen wird.

Um nab-Paclitaxel als Komparator zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen, legt der pU in seinem Dossier klinische Studien vor, anhand derer er schlussfolgert, dass nab-Paclitaxel

eine mindestens vergleichbare Wirksamkeit gegenüber Paclitaxel und Docetaxel aufweise und daher als Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden könne.

Anforderungen an Daten zum Vergleich von nab-Paclitaxel mit anderen Taxanen

Um einen vergleichbaren Nutzen von nab-Paclitaxel mit anderen Taxanen zu zeigen, sind klinische Studien geeignet, die Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom der Erstlinientherapie betrachten. Im engeren Sinne des vorliegenden Anwendungsgebietes wären zudem Daten zu Patientinnen mit TNBC wünschenswert. In den Studien sollte zudem eine Behandlung mit nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan verglichen werden. Die vorgelegten Studien sollten außerdem sowohl die Wirksamkeit wie auch unerwünschte Ereignisse untersuchen. Weiterhin sollte das Dossierungsschema von nab-Paclitaxel mit dem der vom pU zur Nutzenbewertung von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vorgelegten Studie IMpassion130 vergleichbar sein. Dies ist insofern relevant, als dass sich aus der vom pU vorgelegten Studie von Gradishar 2009 und 2012 [22,23] zum Vergleich von Docetaxel gegenüber verschiedenen Dosierungen von nab-Paclitaxel entnehmen lässt, dass die Dosierung von nab-Paclitaxel Auswirkungen auf das Gesamtüberleben und auf unerwünschte Ereignisse hat. Neben den oben beschriebenen Anforderungen an das Studiendesign, sollte anhand der Ergebnisse ausreichend sicher abgeschätzt werden können, ob eine Gleichheit oder Nichtunterlegenheit von nab-Paclitaxel gegenüber anderen Taxanen vorliegt (z. B. anhand im Anwendungsgebiet anerkannter Nichtunterlegenheitsgrenzen oder Äquivalenzbereiche).

Vom pU vorgelegte Daten zur Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel mit anderen Taxanen

Der pU hat eine Informationsbeschaffung zu Studien durchgeführt, in denen nab-Paclitaxel bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom in der Erstlinientherapie mit Paclitaxel und Docetaxel verglichen wurde (weitere Ausführungen zur Informationsbeschaffung siehe 2.7.1). Im Rahmen seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU 6 direkt vergleichende Studien für den Vergleich von nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel und 1 direkt vergleichende Studie für den Vergleich von nab-Paclitaxel gegenüber Docetaxel. Zudem identifiziert der pU 1 Metaanalyse, deren Ergebnisse er für einen deskriptiven Vergleich einzelner Arme mit seiner für die Nutzenbewertung von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vorgelegten Studie IMpassion130 heranzieht.

In Tabelle 6 sind die vom pU identifizierten Studien zum Vergleich von nab-Paclitaxel gegenüber anderen Taxanen mit den jeweiligen Limitationen dargestellt.

Tabelle 6: Überblick über die vom pU eingeschlossenen Studien zum Vergleich nab-Paclitaxel vs. andere Taxane (mehrsseitige Tabelle)

Studie; Quelle	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der Patientinnen und Patienten), Dosierung	Limitationen
nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet^a				
CA0120-0 (Zulassungsstudie von nab-Paclitaxel); Gradishar 2005 [24], EPAR 2015 [15]	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erwachsene Patientinnen (≥ 18 Jahre) mit metastasiertem Brustkrebs mit und ohne Vorbehandlung für das metastasierte Stadium, die für eine Monotherapie mit Paclitaxel infrage kommen ▪ ECOG-PS von 0 oder 1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nab-Paclitaxel (N = 233) ▪ Paclitaxel (N = 227) <p>Davon interessierende Teilpopulation, Patientinnen der Erstlinientherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nab-Paclitaxel (n = 97) ▪ Paclitaxel (n = 89) <p>Dosierung, Behandlung alle 3 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nab-Paclitaxel: 260 mg/m² KOF ▪ Paclitaxel: 175 mg/m² KOF 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosierungsregime von nab-Paclitaxel weicht von dem in der Studie IMpassion130 ab ▪ fehlende Daten zu unerwünschten Ereignissen für die Erstlinientherapie ▪ Betroffener pU hat auf Basis dieser Studie den Antrag auf Zulassung für die Erstlinientherapie mit nab-Paclitaxel zurückgezogen. ▪ Nichtunterlegenheitsgrenze bzw. Äquivalenzbereich für Wirksamkeitsendpunkte wird nicht genannt. ▪ keine Informationen, ob Monotherapie mit Paclitaxel für Studienpopulation indiziert ist ▪ keine Angaben bzw. Auswertungen zur Patientenpopulation mit TNBC
CALGB 40502 (Studie Alliance); Rugo 2015 [25]	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit Brustkrebs im Stadium IIIC oder IV ▪ keine vorherige Chemotherapie für das metastasierte Stadium ▪ keine Behandlung mit Bevacizumab ▪ ECOG-PS von 0 oder 1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nab-Paclitaxel + Bevacizumab (N = 271) ▪ Paclitaxel + Bevacizumab (N = 283) ▪ Ixabepilon + Bevacizumab (N = 245) <p>Davon interessierende Teilpopulation, Patientinnen und Patienten mit TNBC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nab-Paclitaxel + Bevacizumab (n = 65) ▪ Paclitaxel + Bevacizumab (n = 73) <p>Dosierung, Behandlung im 28-Tages-Zyklus:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nab-Paclitaxel: 150 mg/m² KOF an Tag 1, 8, 15 ▪ Paclitaxel: 90 mg/m² KOF an Tag 1, 8, 15 ▪ Bevacizumab: 10 mg/kg an Tag 1 und 15 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosierung von nab-Paclitaxel weicht deutlich von der in der Studie IMpassion130 ab, zudem wurde nab-Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab verabreicht. ▪ Subgruppenanalysen zur TNBC--Population liegen lediglich zum Endpunkt PFS vor ▪ Nichtunterlegenheitsgrenze bzw. Äquivalenzbereich für Wirksamkeitsendpunkte wird nicht genannt.

Tabelle 6: Überblick über die vom pU eingeschlossenen Studien zum Vergleich nab-Paclitaxel vs. andere Taxane (mehrseitige Tabelle)

Studie; Quelle	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der Patientinnen und Patienten), Dosierung	Limitationen
US Flatiron Health Datenbank (basierend auf elektronischen Patientenakten aus 265 Kliniken in den USA); Luhn 2019 [26]	retrospektive Kohortenstudie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit bestätigtem TNBC ▪ Diagnosedatum zwischen 01.01.2011 und 31.06.2016 ▪ bestätigte Behandlung mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel in der Erstlinie innerhalb von 90 Tagen nach Diagnose 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nab-Paclitaxel (N = 105) ▪ Paclitaxel (N = 95) Dosierung (n [%]): <ul style="list-style-type: none"> ▪ nab-Paclitaxel <ul style="list-style-type: none"> ▫ 100 mg/m² KOF, wöchentlich: 81 (77,9) ▫ 125 – 150 mg/m² KOF, wöchentlich: 8 (7,7) ▫ 260 mg/m² KOF, alle 3 Wochen: 8 (7,7) ▪ Paclitaxel <ul style="list-style-type: none"> ▫ 80 mg/m² KOF, wöchentlich: 69 (75,8) ▫ 90 mg/m² KOF, wöchentlich: 5 (5,5) ▫ 175 mg/m² KOF, alle 3 Wochen: 8 (8,8) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studiendesign: retrospektive Kohortenstudie ▪ keine Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen ▪ Nichtunterlegenheitsgrenze bzw. Äquivalenzbereich für Wirksamkeitsendpunkte wird nicht genannt. ▪ Abweichend zur Studie IMpassion130 wurde nab-Paclitaxel im Rahmen der wöchentlichen Dosierung ohne Therapiepause verabreicht. ▪ zugelassene Dosierung von Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet ist unklar (siehe Tabelle 5) ▪ keine Informationen, ob Monotherapie mit Paclitaxel für Studienpopulation indiziert ist
Weitere vom pU vorgelegte Evidenz				
Gianni 2018 [27], Untch 2016 [28], Schneeweiß 2018 [29]		<ul style="list-style-type: none"> ▪ In den Studien wurde nab-Paclitaxel und Paclitaxel im Rahmen einer neoadjuvanten Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit nicht metastasierendem Brustkrebs untersucht. Die untersuchte Patientenpopulation entspricht damit nicht dem Anwendungsgebiet^a. 		
Gradishar 2009 [22], Gradishar 2012 [23]	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit pathologisch bestätigtem Brustkrebs im Stadium IV ▪ keine vorherige Chemotherapie für das metastasierende Stadium ▪ ECOG-PS von 0 – 2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nab-Paclitaxel A (N = 76) ▪ nab-Paclitaxel B (N = 76) ▪ nab-Paclitaxel C (N = 74) ▪ Docetaxel (N = 74) Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ nab-Paclitaxel A: 300 mg/m² KOF alle 3 Wochen ▪ nab-Paclitaxel B: 100 mg/m² KOF an Tag 1, 8, 15 eines 28-Tages-Zyklus ▪ nab-Paclitaxel C: 150 mg/m² KOF an Tag 1, 8, 15 eines 28-Tages-Zyklus ▪ Docetaxel: 100 mg/m² KOF alle 3 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel ist laut Fachinformation für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in der Monotherapie zugelassen [30], somit werden 2 nicht zugelassene Therapien verglichen.

Tabelle 6: Überblick über die vom pU eingeschlossenen Studien zum Vergleich nab-Paclitaxel vs. andere Taxane (mehrseitige Tabelle)

Studie; Quelle	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der Patientinnen und Patienten), Dosierung	Limitationen
Miles 2013 [31]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Studie basiert auf einer Metaanalyse von 3 RCTs, die jeweils Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen metastasierenden Brustkrebs der Erstlinientherapie untersuchen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ E2100: RCT (doppelblind), Vergleich von Paclitaxel + Bevacizumab gegenüber Paclitaxel ▫ AVADO: RCT (offen), Vergleich von Docetaxel + Bevacizumab gegenüber Docetaxel ▫ RIBBON-1: RCT (offen), Vergleich von Bevacizumab + Chemotherapie (Capecitabin, taxan- oder anthrazyklinhaltige Chemotherapie) gegenüber Chemotherapie (Capecitabin, taxan- oder anthrazyklinhaltige Chemotherapie) ▪ Der pU stellt in Modul 3 A einen deskriptiven Vergleich einzelner Arme aus dem metaanalytisch zusammengefassten Vergleichsarm von Miles 2013 [31] und dem Vergleichsarm mit nab-Paclitaxel der Studie IMpassion130 dar. ▪ Die Metaanalyse beruht auf einer Zusammenfassung verschiedener Therapien, die teilweise nicht zugelassen sind (z. B. Docetaxel) oder nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entsprechen (z. B. Capecitabin). 			
<p>a. bezogen auf das Anwendungsgebiet der Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms in der Erstlinientherapie</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EPAR: European public assessment report; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; n: Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; ORR: objektive Ansprechrate; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, TNBC: triple-negatives Mammakarzinom; US: United States</p>				

Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Studien für die Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel

Für den Vergleich von nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel legt der pU 6 Studien vor (siehe Tabelle 6). Lediglich in 3 dieser Studien (Luhn 2019 [26], Gradishar 2005 [24], Rugo 2015 [25]) erfolgt der Vergleich im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschritten oder metastasierten Mamakarzinoms der Erstlinientherapie. Diese werden im Folgenden diskutiert:

Luhn 2019 (Flatiron Health Datenbank)

Von den 3 Studien im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms verbleibt nur 1 Studie, in der nab-Paclitaxel ähnlich wie in der vom pU für seine Nutzenbewertung vorgelegten Studie IMpassion130 (100 mg/m² KOF an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tages-Zyklus) dosiert wurde. Diese Studie ist eine retrospektive Kohortenstudie von Luhn 2019 [26], die auf Patientendaten aus der US-amerikanischen Flatiron Health Datenbank basiert. Die in der Datenbank gesammelten Daten stammen aus elektronischen Patientenakten von onkologischen US-amerikanischen Kliniken. In der Studie Luhn 2019 [26] wurden 200 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem TNBC identifiziert, die entweder nab-Paclitaxel (N = 105) oder Paclitaxel (N = 95) als Monotherapie in der Erstlinientherapie der metastasierten Behandlung erhalten haben. Insgesamt ist jedoch die retrospektive Kohortenstudie Luhn 2019 [26] nicht ausreichend, um eine hinreichende Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel mit Paclitaxel zu zeigen. Dies hat folgende Gründe:

- Einschränkungen des Studiendesigns (retrospektive Kohortenstudie): Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der fehlenden Randomisierung ist die Aussagekraft der Studie sehr eingeschränkt.
- Fehlende Daten zu unerwünschten Ereignissen: Unabhängig von den Problemen durch das retrospektive Studiendesign wurden in der Studie keine Daten zu unerwünschten Ereignissen erhoben. Um die Vergleichbarkeit des Nutzens von nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel zu untersuchen, sind neben Daten zur Wirksamkeit auch Daten zu unerwünschten Ereignissen erforderlich. Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen waren im Rahmen der Studie nicht geplant und wurden nicht berichtet.

Bereits aus den beiden genannten Gründen ist die Studie Luhn 2019 nicht geeignet, um ausreichende Daten zur Vergleichbarkeit von Paclitaxel und nab-Paclitaxel zu liefern. Hinzu kommen weitere Limitationen:

- Eingeschränkte Aussage zur vergleichbaren Wirksamkeit: Es wurden lediglich Ergebnisse zum Gesamtüberleben und Zeit bis zur nächsten Therapie berichtet. Im Rahmen einer Überlegenheitstestung mittels adjustierter Coxregression war die Effektschätzung nicht statistisch signifikant (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]; p-Wert: Gesamtüberleben 0,98 [0,67; 1,44]; p = 0,82 und Zeit bis zur nächsten Therapie 0,89 [0,62; 1,29]; p = 0,44). Auch wenn vom pU oder den Autoren der Studienpublikation keine Nichtunterlegenheitsgrenze bzw. kein Äquivalenzbereich für dieses

Anwendungsgebiet genannt wird, kann bei einer KI-Obergrenze von 1,44 nicht von einer Nichtunterlegenheit von nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel ausgegangen werden. Insgesamt kann anhand der Daten nicht ausreichend sicher abgeschätzt werden, ob eine Gleichheit oder Nichtunterlegenheit von nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel vorliegt.

- Unterschiede in der Gabe von nab-Paclitaxel: Der Großteil der Patientinnen und Patienten (n = 81 [77,9 %]) erhielt wöchentlich 100 mg/m² KOF nab-Paclitaxel. In der vom pU für seine Nutzenbewertung vorgelegten Studie IMpassion130 wurde zwar nab-Paclitaxel ebenfalls wöchentlich mit 100 mg/m² KOF verabreicht, jedoch mit einer Pause nach 3 Wochen im 28-Tages-Zyklus.
- Gabe von Paclitaxel gemäß Zulassung: Es liegen keine Informationen dazu vor, ob die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten für eine anthrazyklinhaltige Standardtherapie nicht infrage gekommen wären und damit gemäß Zulassung überhaupt eine Monotherapie mit Paclitaxel indiziert war (siehe Tabelle 5).
- Dosierung von Paclitaxel: In der Fachinformation zu Paclitaxel liegen keine dezidierten Angaben zur Dosierung von Paclitaxel als Monotherapie in der Erstlinientherapie vor. Paclitaxel ist laut Fachinformation in der Erstlinientherapie als Kombinationstherapie in einer Dosierung von 175 bzw. 220 mg/m² KOF sowie in der Zweitlinientherapie in einer Dosierung von 175 mg/m² KOF, jeweils alle drei Wochen zugelassen [18]. In der Studie wurde Paclitaxel überwiegend mit einer wöchentlichen Dosierung von 80 oder 90 mg/m² KOF verabreicht. Das entspricht nicht der in der Fachinformation beschriebenen Dosierungen von Paclitaxel. In den Leitlinien wird aber auch eine wöchentliche Gabe von 80 mg/m² KOF neben einer 3-wöchentlichen Gabe von 175 mg/m² KOF empfohlen (siehe Tabelle 5). Es bleibt damit unklar, ob in der Studie eine angemessene Dosierung eingesetzt worden ist.

Die weiteren 2 Studien, die der pU für den Vergleich von nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel im Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie vorlegt, sind ebenfalls nicht geeignet, um eine hinreichende Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel zu zeigen:

Studie CA0120-0 (Gradishar 2005)

In der Studie von Gradishar 2005 [24] (die Zulassungsstudie zu nab-Paclitaxel) wurde nab-Paclitaxel in einer Dosierung von 260 mg/m² KOF alle 3 Wochen verabreicht. Das eingesetzte Dosierungsregime von nab-Paclitaxel weicht somit von dem in der Studie IMpassion130 ab.

Zudem liegen für die interessierende Teilpopulation der Erstlinienpatientinnen nur Daten zur Wirksamkeit vor. Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen liegen lediglich zur Gesamtpopulation (Patientinnen mit und ohne Vorbehandlung für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms) vor, die allerdings auf Unterschiede hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse von nab-Paclitaxel und Paclitaxel hinweisen. Es zeigen sich bei einem Vergleich der unerwünschten Ereignisse (Anteil Patienten mit Ereignis) sowohl

Unterschiede zum Nachteil von nab-Paclitaxel im Vergleich zu Paclitaxel (z. B. sensorische Neuropathie, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöen) als auch Unterschiede zum Nachteil von Paclitaxel (Neutropenien, Hautrötung).

Im Rahmen der Studie wurde für die interessierende Teilpopulation der Erstlinienpatientinnen u. a. Auswertungen zum progressionsfreien Überleben (PFS), zur objektiven Ansprechrates (ORR) und Gesamtüberleben berichtet. Für den Endpunkt ORR zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,57 [1,04; 2,37]; $p = 0,029$). Für den Endpunkt PFS zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt (HR; p-Wert: 0,788; $p = 0,173$), sowie für den Endpunkt Gesamtüberleben (HR; p-Wert: 0,90; $p = 0,322$). Jedoch wurde vor dem Hintergrund des numerisch kürzeren Gesamtüberlebens für Patientinnen unter nab-Paclitaxel im Vergleich zu Patientinnen unter Paclitaxel, die Zulassungsbeantragung der Erstlinientherapie innerhalb des Zulassungsprozesses durch den betroffenen pU zurückgezogen [15].

Insgesamt basieren die Auswertungen zu den genannten Endpunkten auf Testung zur Überlegenheit. Eine Nichtunterlegenheitsgrenze bzw. ein Äquivalenzbereich wird vom pU oder den Autoren der Studienpublikation nicht genannt. Des Weiteren fehlen für einige Endpunkte Angaben zum KI der Effektschätzung. Anhand der Daten kann somit nicht ausreichend sicher abgeschätzt werden, ob eine Gleichheit oder Nichtunterlegenheit von nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel vorliegt. Weiterhin liegen in der Studie keine Informationen dazu vor, ob die eingeschlossenen Patientinnen für keine anthrazyklinhaltige Standardtherapie infrage gekommen wären und damit gemäß Zulassung überhaupt eine Monotherapie mit Paclitaxel indiziert war (siehe Tabelle 5, [18]).

Studie Rugo 2015

Im Rahmen der Studie von Rugo 2015 [25] wurde u. a. nab-Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab und Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab verglichen. Nab-Paclitaxel wurde in einer Dosierung von 150 mg/m^2 KOF an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tages-Zyklus verabreicht. Die Dosierung von nab-Paclitaxel weicht damit deutlich von der in der Studie IMpassion130 ab. Statistisch signifikante Unterschiede in der Wirksamkeit und im Schaden von nab-Paclitaxel in einer Dosierung von 150 mg/m^2 KOF verglichen mit einer Dosierung von 100 mg/m^2 KOF (entspricht der eingesetzten Dosierung in der Studie IMpassion130) sind bereits berichtet worden [22,23]. Zudem wird in der Studie IMpassion130 eine Monotherapie mit nab-Paclitaxel eingesetzt, während Paclitaxel und nab-Paclitaxel in der Studie Rugo 2015 jeweils in Kombination mit Bevacizumab gegeben wurden.

Weitere Studien

In den 3 weiteren Studien, die der pU für den Vergleich von nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel vorlegt (Gianni 2018 [27], Untch 2016 [28], Schneeweiß 2018 [29]), werden Patientinnen und Patienten im Rahmen einer neoadjuvanten Behandlung des nicht metastasierten Mammakarzinoms untersucht. Daher können die Studien nicht herangezogen werden, um eine

Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschritten oder metastasierten Mammakarzinoms der Erstlinientherapie zu zeigen.

Der pU legt für den Vergleich von nab-Paclitaxel gegenüber Docetaxel 1 Studie (Gradishar 2009 und 2012 [22,23]) vor, in der Patientinnen und Patienten Docetaxel als Monotherapie erhalten haben. Docetaxel ist jedoch nicht als Monotherapie für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie zugelassen [30]. Daher kann die Studie nicht herangezogen werden, um eine Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel gegenüber einem im Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie zugelassenen Taxan zu zeigen.

Der pU legt zudem einen deskriptiven Vergleich einzelner Arme aus der Metaanalyse von Miles 2013 [31] und dem Vergleichsarm seiner Studie IMpassion130 vor. Die Studie von Miles 2013 [31] fasst Ergebnisse von RCTs zusammen. Die Metaanalyse beruht auf einer Zusammenfassung verschiedener Therapien, die teilweise nicht zugelassen sind (z. B. Docetaxel) oder nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entsprechen (z. B. Capecitabin). Daher kann die Studie von Miles 2013 [31] nicht herangezogen werden, um die Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel gegenüber einem im Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan zu zeigen.

Fazit

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten nicht ausreichend, um zu zeigen, dass nab-Paclitaxel im Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem Taxan ist, das im Anwendungsgebiet der Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms in der Erstlinientherapie zugelassen ist. Darüber hinaus identifiziert der pU selbst im Rahmen seiner Suche zum adjustierten indirekten Vergleich zu Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Modul 4 A keine Studie, die für den Vergleich einer anthrazyklin- und / oder taxanhaltigen Therapie in zugelassener Dosierung und Anwendung mit dem Brückenkompator nab-Paclitaxel geeignet wäre. Aufgrund der nicht ausreichend gezeigten Vergleichbarkeit im Nutzen von nab-Paclitaxel mit einem im Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan kann nab-Paclitaxel nicht als Komparator für den Nachweis eines Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel herangezogen werden.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Atezolizumab (Stand zum 16.07.2019)
- bibliografische Recherche zu Atezolizumab (letzte Suche am 03.07.2019)
- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 16.07.2019)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 04.07.2019)

- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.07.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 07.10.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine direkt vergleichende Studie zum Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Studie IMpassion130 identifiziert.

Der pU hat zudem nach Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkomparator nab-Paclitaxel gesucht, jedoch keine relevanten Studien zur Vergleichstherapie identifiziert.

Studienpool des pU

Der pU identifiziert für den direkten Vergleich die Studie IMpassion130 zum Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel gegenüber nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die für dieses Stadium noch keine vorherige Chemotherapie oder zielgerichtete systemische Therapie erhalten haben. Der pU schätzt diese Studie als relevant für seine Nutzenbewertung ein. Das Design der Studie IMpassion130 ist in Tabelle 11 und Tabelle 12 in Anhang A beschrieben.

Während die Gabe von Atezolizumab + nab-Paclitaxel den Vorgaben der Fachinformation entspricht [32], ist nab-Paclitaxel als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen (siehe Tabelle 5, [3]). Zudem entspricht die in der Studie eingesetzte Dosierung weder der in der nationalen Versorgungsleitlinie empfohlenen Dosierung [16], noch der zugelassenen Dosierung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige anthrazyklinhaltige Therapie nicht angezeigt ist (siehe Tabelle 5, [3]).

Wie in Abschnitt 2.2 erläutert, ist der vom pU gewählte Komparator nab-Paclitaxel nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel geeignet. Damit sind die Studie IMpassion130 und die vom pU dazu vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit TNBC, die keine vorherige Chemotherapie zur

Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit TNBC, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel für die Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Tabelle 7: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben	anthrazyklin- und / oder taxanhaltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Der pU wählt das Taxan nab-Paclitaxel aus.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der vorgelegten Daten für Atezolizumab + nab-Paclitaxel einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- eine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel

Der pU benennt zwar die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA, zieht dann aber das Taxan nab-Paclitaxel als Vergleichstherapie heran. Nab-Paclitaxel ist jedoch nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie zugelassen. Die Zulassung von nab-Paclitaxel umfasst lediglich die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei Erwachsenen, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige anthrazyklinhaltige Therapie nicht angezeigt ist [3].

Der pU begründet die Eignung von nab-Paclitaxel als Vergleichstherapie damit, dass nab-Paclitaxel eine mindestens vergleichbare Wirksamkeit wie die Taxane Paclitaxel und Docetaxel zeige, eine Monotherapie mit Taxanen zu den Standardtherapien gemäß Leitlinien zähle und nab-Paclitaxel trotz fehlender Zulassung in der Erstlinientherapie verbreitet sei.

Die Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel gegenüber zugelassenen Taxanen ist dabei eine Grundvoraussetzung, dass nab-Paclitaxel als Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommt (siehe Abschnitt 2.2).

Um Studien zu identifizieren, in welchen nab-Paclitaxel in der Erstlinientherapie mit anderen Taxanen verglichen wird, hat der pU eine Recherche nach RCTs in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, Embase und Central sowie eine Suche in dem Studienregister ClinicalTrials.gov durchgeführt. Das Vorgehen entspricht in Grundzügen der Informationsbeschaffung zum indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 2.7.3.1). Allerdings erfolgten diese Recherchen bereits im Februar 2019. Des Weiteren gibt der pU an, orientierende Recherchen in MEDLINE, Leitliniendatenbanken und auf Websites von Fachgesellschaften durchgeführt zu haben, um weitere Studien zu identifizieren. Anhand dieser im Rahmen seiner Informationsbeschaffung identifizierten Studien schlussfolgert der pU, dass nab-Paclitaxel eine mindestens vergleichbare Wirksamkeit gegenüber Paclitaxel und Docetaxel aufweise.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten jedoch nicht ausreichend, um zu zeigen, dass nab-Paclitaxel mit einem im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenem oder

metastasiertem Mammakarzinom der Erstlinientherapie zugelassenen Taxan vergleichbar ist (siehe Abschnitt 2.2).

Damit ist nab-Paclitaxel kein geeigneter Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung von Atezolizumab. Die Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Der pU gibt an, dass der G-BA eine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel festgelegt hat. Er führt aus, dass in seiner im Modul 4 A vorgelegten Studie IMpassion130 eine taxanhaltige Therapie mit nab-Paclitaxel als Komparator ausgewählt wurde und er nab-Paclitaxel als adäquate Umsetzung einer taxanhaltigen Vergleichstherapie betrachte. Die Bewertung erfolge basierend auf den Daten aus der RCT IMpassion130 unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit.

Die Fragestellung des pU ist nicht in allen Punkten sachgerecht. So ist nab-Paclitaxel kein geeigneter Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung und es wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen (ausführliche Begründung siehe Abschnitte 2.2 und 2.7.1).

Einschlusskriterien

Der pU definiert getrennte Ein- und Ausschlusskriterien für einen direkten Vergleich und einen adjustierten indirekten Vergleich. Abweichend von seinen Angaben in Modul 3 A, in dem der pU nab-Paclitaxel als Vergleichstherapie auswählt, legt er für den direkten Vergleich als Einschlusskriterium für den Komparator eine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige systemische Therapie fest, ohne jedoch nur auf im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel einzuschränken. Dieses Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht, da dies weder seiner Wahl noch der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht. Im Rahmen seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU die Studie IMpassion130, in der Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel untersucht wird (siehe Abschnitt 2.3). Wie der pU selbst ausführt, ist die Zulassung von nab-Paclitaxel nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst (siehe Abschnitt 2.2).

Obwohl für den pU der Komparator nab-Paclitaxel eine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt, sucht der pU zusätzlich nach Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich mit nab-Paclitaxel als Brückenkomparator. Wie auch für den direkten Vergleich legt der pU als Einschlusskriterium zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige systemische Therapie fest, jedoch mit Einschränkung, dass diese gemäß zugelassener Dosierung und Anwendung eingesetzt wurden. Die vom pU aufgeführten Einschlusskriterien für den adjustierten indirekten Vergleich sind sachgerecht.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register

und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Die Überprüfung ergab keine relevante RCT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für Atezolizumab gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

Studienliste des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Es gibt keinen Hinweis, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zur Identifizierung relevanter Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu nab-Paclitaxel (Brückenkomparator) durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zur Identifizierung relevanter Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu nab-Paclitaxel (Brückenkomparator) durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Atezolizumab findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine zusätzlich relevante Studie.

Die Informationsbeschaffung des pU zu nab-Paclitaxel (Brückenkomparator) ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der pU keine relevante Studie identifiziert hat.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Zur Bewertung von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU die Studie IMpassion130 vor und stellt in Modul 4 A die Ergebnisse einer Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % (Zulassungspopulation)

dar. Die vom pU vorgelegten Daten sind zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Dies ist in den Abschnitten 2.2 und 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung erläutert.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten Daten vor. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht kommentiert.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel herangezogen. Der pU prüft zwar die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs über den Brückenkompator nab-Paclitaxel, identifiziert aber keine geeignete Studie auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel herangezogen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm in Modul 4 A vorgelegte Studie IMpassion130. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitte 2.2 und 2.3). Die Ausführungen des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für erwachsene Patientinnen und Patienten mit TNBC, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, auf Basis der Studie IMpassion130 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt. Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitte 2.2 und 2.3). In der Schlussfolgerung ergibt sich abweichend von der Einschätzung des pU, dass der Zusatznutzen von Atezolizumab+ nab-Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel eingesetzt.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel herangezogen.

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Auf eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte wird verzichtet, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Brustkrebs nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Atezolizumab [32] im vorliegenden Anwendungsgebiet als Erwachsene mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass es zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit TNBC seit langer Zeit keine neuen Therapieoptionen gab, die einen Vorteil beim Gesamtüberleben zeigen konnten, sodass sich die hohen Mortalitätsraten in den letzten Jahren kaum verändert haben und somit ein extrem großer therapeutischer Bedarf bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem TNBC besteht.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU liefert sowohl eine Herleitung zur aus seiner Sicht plausibelsten Anzahl als auch eine Herleitung zur Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). In der vorliegenden Bewertung wird ausschließlich die Herleitung der Spanne dargestellt und kommentiert, da in dieser – wie auch vom pU angegeben – Unsicherheiten berücksichtigt werden und die aus Sicht des pU plausibelste Anzahl innerhalb der Spanne liegt.

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte:

Schritt 1) Neuerkrankungen an Brustkrebs in Deutschland im Jahr 2019

Hierzu entnimmt der pU zunächst aus der Datenbank des Robert Koch-Instituts (RKI) die Inzidenzraten von Brustkrebs (Code C50 in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) aufgeteilt nach Geschlecht, Altersgruppen (in 5-Jahres-Spannen) und Jahren (2004 bis 2014) mit Datenstand vom 29.11.2017 [33]. Anschließend prognostiziert der pU die Inzidenzraten für die Jahre 2015 bis 2024. Hierbei schreibt der pU die Inzidenzraten der 50- bis 74-jährigen Frauen vom Jahr 2014 konstant fort. Der pU begründet dies damit, dass der transiente Effekt des Mammografie-

Screenings nicht überproportional berücksichtigt werden sollte. Die Inzidenzraten der verbleibenden Altersgruppen und aller Altersgruppen der Männer wurden laut pU anhand einer Joint-point-Regressionsanalyse mit Jahr als Prädiktor und Inzidenzrate als Zielvariable vorhergesagt. Anschließend wurden für das Jahr 2019 die dafür vorhergesagten Inzidenzraten mit den entsprechenden Bevölkerungszahlen gemäß Statistischem Bundesamt [34] nach Geschlecht und Altersgruppen multipliziert und summiert. Dadurch schätzt der pU eine Anzahl von 73 060 Neuerkrankungen an Brustkrebs für das Jahr 2019.

Schritt 2) Neuerkrankungen an Brustkrebs ab Stadium IIIC in Deutschland im Jahr 2019

Zur Operationalisierung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses zieht der pU die Stadien IIIC und IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) heran.

Für die untere Grenze zieht der pU einen Bericht des Landeskrebsregisters Hessen [35] heran, dem die Fallzahlen für Frauen je Stadium gemäß UICC für das Jahr 2013 zu entnehmen sind. Der pU leitet daraus einen Anteil von 9,4 % bei Erstdiagnose im Stadium IIIC bis IV ab.

Für die obere Grenze zieht der pU einen Bericht des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern [36] heran, dem die Fallzahlen für Frauen und Männer je UICC-Stadium für das Diagnosejahr 2014 zu entnehmen sind. Der pU leitet daraus einen Anteil von 11,2 % bei Erstdiagnose im Stadium IIIC bis IV ab.

Die Anteilswerte für die untere und obere Grenze multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 1 und schätzt somit eine Spanne von 6868 bis 8165 Neuerkrankungen an Brustkrebs ab Stadium IIIC für das Jahr 2019.

Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit Progression von Stadium I bis IIIB in das Stadium IV in Deutschland im Jahr 2019

Zunächst zieht der pU vom Ergebnis aus Schritt 1 die untere und obere Grenze aus Schritt 2 ab und schätzt somit eine Spanne von 64 895 bis 66 193 Neuerkrankungen an Brustkrebs in den Stadien I bis IIIB für das Jahr 2019.

Anschließend entnimmt der pU einer Auswertung des Tumorregisters München (TRM) [37] für die Diagnosejahrgänge 1998 bis 2016 den Anteil der Patientinnen mit Progression in das Stadium IV innerhalb von 10 Jahren nach Erstdiagnose (17,9 %) und multipliziert den Anteilswert mit der oberen Grenze (66 193 Neuerkrankungen). Den Anteilswert für eine Progression innerhalb von 15 Jahren (21,1 %) multipliziert der pU mit der unteren Grenze (64 895 Neuerkrankungen). Somit schätzt der pU eine Spanne von 11 848 bis 13 693 Patientinnen und Patienten mit Progression von Stadium I bis IIIB in das Stadium IV in Deutschland.

Schritt 4) von den Schritten 2 und 3 diejenigen Patientinnen und Patienten mit TNBC

Für die untere Grenze entnimmt der pU zunächst einer weiteren Auswertung des TRM [38] für Patientinnen und Patienten im primär metastasierten Stadium einen Anteil von 8,7 % mit TNBC und multipliziert den Anteilswert mit der unteren Grenze der Neuerkrankungen aus Schritt 2. Anschließend entnimmt der pU der gleichen Auswertung des TRM für Patientinnen und Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung mindestens 1 Fernmetastase entwickeln, einen Anteil von 16,6 % mit TNBC und multipliziert den Anteilswert mit der unteren Grenze der Patientinnen und Patienten mit Progression aus Schritt 3. In der Summe schätzt der pU somit als untere Grenze eine Anzahl von 2564 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC in Deutschland im Jahr 2019.

Für die obere Grenze entnimmt der pU einer Analyse des Tumorregisters Mammakarzinom für einen Datenschnitt im Jahr 2015 [39] einen Anteil von 14,2 % für TNBC. Dieser Wert bezieht sich auf erwachsene Brustkrebspatientinnen, die eine palliative Erstlinientherapie der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung begonnen hatten und für die Daten zum Tumorsubtyp vorlagen. Der pU multipliziert diesen Anteilswert mit der Summe der oberen Grenzen der Neuerkrankungen aus Schritt 2 und der Patientinnen und Patienten mit Progression aus Schritt 3. Somit schätzt der pU als obere Grenze eine Anzahl von 3104 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC in Deutschland im Jahr 2019.

Schritt 5) von Schritt 4 diejenigen Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1 %

Der pU entnimmt einer Publikation [5] zur Zulassungsstudie IMpassion130 für die Intention-to-treat-Population, die von Juni 2015 bis Mai 2017 rekrutiert wurde, einen Anteil von 40,9 % mit PD-L1-Expression ≥ 1 %. Der pU multipliziert diesen Anteilswert mit der Spanne aus Schritt 4 und schätzt somit eine Spanne von 1049 bis 1270 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC und PD-L1-Expression ≥ 1 % in Deutschland im Jahr 2019.

Schritt 6) von Schritt 5 diejenigen Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,4 % [34,40] ermittelt der pU eine Anzahl von 916 bis 1110 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar und methodisch teilweise nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Es bestehen zwar Unsicherheiten, jedoch wird insgesamt davon ausgegangen, dass sie die Unterschätzung nicht aufwiegen. Die maßgeblichen Gründe für Unterschätzungen und Unsicherheiten werden im Folgenden dargestellt.

Zu den Schritten 1 bis 3)

Unterschätzung: fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IIIC in vorigen Jahren oder Progression in das Stadium IIIC

Durch das Vorgehen des pU werden für das Stadium IIIC ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die im Jahr 2019 neu erkrankt sind. Das vorliegende Anwendungsgebiet [32] umfasst jedoch auch Patientinnen und Patienten, die vor dem Jahr 2019 eine Erstdiagnose im Stadium IIIC erhalten haben oder bis zum Jahr 2019 eine Progression von einem früheren Stadium in das Stadium IIIC aufgewiesen haben. Die Vernachlässigung dieser Patientinnen und Patienten führt zu einer Unterschätzung.

Zu Schritt 2)

Unterschätzung der oberen Grenze: potenziell zu niedriger Anteilswert für die Erstdiagnose im Stadium IIIC bis IV

Der vom pU für die obere Grenze veranschlagte Anteilswert bezieht sich nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit dem ICD-10-Code C50, sondern auch auf Patientinnen und Patienten mit dem ICD-10-Code D05 (Carcinoma in situ der Brustdrüse) [36]. Im Bayerischen Krebsregister stellen diese Patientinnen und Patienten im Jahr 2014 mit einer Anzahl von 827 [41] einen Anteil von 7,6 % an allen 10 842 [42] ausgewerteten Patientinnen und Patienten mit den ICD-10-Codes C50 oder D05 dar. Da sich Patientinnen und Patienten mit diesem ICD-10-Code per definitionem nicht im Stadium IIIC oder IV befinden, stellt der auf dieser Basis hergeleitete Anteilswert potenziell eine Unterschätzung für ausschließlich Patientinnen und Patienten mit dem ICD-10-Code C50 (Schritt 1) dar.

Zu Schritt 4)

Unsicherheit zur unteren Grenze: Übertragbarkeit des Anteilswerts für TNBC unklar

Der vom pU für die untere Grenze veranschlagte Anteilswert von 8,7 % bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten im primär metastasierten Stadium. Der pU gibt an, mangels belastbarer Daten zum Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IIIC den Anteilswert von 8,7 % auf sie gleichermaßen anzuwenden. Die unklare Übertragbarkeit führt zu einer Unsicherheit in diesem Schritt.

Zu Schritt 5)

Unsicherheit wegen unklarer Übertragbarkeit des Anteilswerts für PD-L1-Expression ≥ 1 %

Der vom pU veranschlagte Anteilswert bezieht sich auf eine selektierte internationale Studienpopulation und beruht auf Ergebnissen eines bestimmten Testverfahrens (VENTANA PD-L1 [SP142]). Der pU gibt selbst an, dass zurzeit weitere Tests im klinischen Einsatz sind und ihre Ergebnisse nicht ohne Weiteres übertragbar sind. Die daher insgesamt unklare Übertragbarkeit führt zu einer Unsicherheit in diesem Schritt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Basis der Schritte 1 bis 5 (siehe oben) geht der pU davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (vor Veranschlagung des GKV-Anteils) von 1049 bis 1270 im Jahr 2019 auf 1067 bis 1292 im Jahr 2024 leicht steigen wird.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Abschnitt 2.5 und Tabelle 9.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel

Der pU liefert Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten für Atezolizumab + nab-Paclitaxel sowie die folgenden Therapieregime, die Bestandteil der oben genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind und entsprechend in der vorliegenden Dossierbewertung dargestellt und kommentiert werden:

- Paclitaxel (3-wöchentlich und wöchentlich)
- Paclitaxel + Bevacizumab
- Gemcitabin + Paclitaxel
- Docetaxel
- Docetaxel + Capecitabin
- Doxorubicin
- Doxorubicin + Cyclophosphamid
- Doxorubicin + Docetaxel
- Doxorubicin + Paclitaxel (je Wirkstoff 2 unterschiedliche Dosierungen)
- pegyliertes, liposomales Doxorubicin
- liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid
- Epirubicin (dosisintensive Behandlung und konventionelle Dosierung)
- Epirubicin + Cyclophosphamid
- Epirubicin + Docetaxel

- Epirubicin + Paclitaxel

Nicht dargestellt und nicht kommentiert werden Angaben des pU zu nab-Paclitaxel in der Monotherapie, da dieses Therapieregime nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist (siehe Abschnitt 2.2). Dies gilt auch für Mitoxantron, da es als Anthrazendionderivat von Anthrazyklinen abgegrenzt werden kann [43].

Für die vorliegende Bewertung werden die vom pU angegebenen Dosierungen mit den Empfehlungen der Fachinformationen abgeglichen. Ist einzelnen Fachinformationen für das jeweilige Therapieregime keine Dosierungsempfehlung zu entnehmen, so wird auf Abweichungen zwischen den vom pU angegebenen Dosierungen und Dosierungsempfehlungen in Leitlinien geprüft.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Atezolizumab + nab-Paclitaxel sowie von der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [32,44-52] bzw. Leitlinien [16,53]. Dabei ist zu beachten, dass die Angaben des pU zu Epirubicin sowohl in Monotherapie als auch in Kombinationstherapien auf einer kumulativen Maximaldosis von 1000 mg/m² KOF basieren [51] und teilweise auch eine niedrigere kumulative Maximaldosis (900 mg/m² KOF [54]) angegeben ist. Die Angaben des pU zur Dauer der Behandlung mit Epirubicin stellen somit je Therapieregime eine obere Grenze dar.

Der pU geht davon aus, dass spätestens mit dem Erreichen der kumulativen Maximaldosis die Behandlung mit Epirubicin bzw. Doxorubicin endet, die Behandlung mit einem bis dahin gegebenen Kombinationspartner jedoch fortgeführt wird, sofern dieser auch in der Monotherapie zugelassen ist. Dies ist plausibel. Für alle Wirkstoffe, für die aus der jeweiligen Fachinformation keine quantifizierbare maximale Behandlungsdauer abzuleiten ist, veranschlagt der pU jeweils eine Behandlungsdauer von 1 Jahr. Dies ist nachvollziehbar.

Der pU rundet die Anzahl der Behandlungszyklen und entsprechend -tage pro Jahr auf ganze Zahlen ab.

3.2.2 Verbrauch

Für Wirkstoffe, deren Verbrauch sich nach dem Körpergewicht bzw. der KOF richtet, legt der pU die Du Bois-Formel [55] sowie die Körpermaße der durchschnittlichen Bundesbürgerin (≥ 18 Jahre: 68,7 kg, 166 cm) gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2017 [56] zugrunde.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Atezolizumab + nab-Paclitaxel sowie von der zweckmäßigen Vergleichstherapie decken sich weitgehend mit den Fachinformationen [32,44-51] bzw. Leitlinien [16,53]. Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Für Paclitaxel, Bevacizumab und Epirubicin lässt sich teilweise mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen (zu jeweils geringerer Wirkstärke) ein geringerer Verwurf und eine wirtschaftlichere Alternative darstellen.

Für alle Therapieregime, die Cyclophosphamid enthalten, veranschlagt der pU Packungen zu je 1 Durchstechflasche Cyclophosphamid in der Wirkstärke 1000 mg bzw. 500 mg. Es ist wirtschaftlicher, Packungen mit je 6 Durchstechflaschen in der Wirkstärke 1000 mg bzw. mit je 10 Durchstechflaschen in der Wirkstärke 200 mg zu veranschlagen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Atezolizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2019, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten von nab-Paclitaxel und den vom pU herangezogenen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 3.2) geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2019 wieder. Dabei ist Folgendes zu beachten:

- Für Capecitabin und Doxorubicin veranschlagt der pU nicht den Herstellerrabatt für den Festbetrag, sondern den zum jeweiligen Präparat in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Herstellerrabatt.
- Der pU zieht je Therapieregime für die jeweilige Wirkstärke das wirtschaftlichste Präparat heran. Dadurch entstehen teilweise Kombinationen von Präparaten verschiedener Hersteller. Für alle Therapieregime, die Paclitaxel enthalten, sowie für die Therapieregime Epirubicin (konventionelle Dosierung) und Epirubicin + Cyclophosphamid entstehen abweichende Kosten, wenn je Wirkstoff ausschließlich Präparate des gleichen Herstellers kombiniert werden.
- Für Gemcitabin veranschlagt der pU je Behandlungstag 2 Durchstechflaschen (1 in der Wirkstärke 2000 mg und 1 in der Wirkstärke 200 mg). Mit 3 Durchstechflaschen (2 in der Wirkstärke 1000 mg und 1 in der Wirkstärke 200 mg) lässt sich eine wirtschaftlichere Alternative darstellen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt Kosten sowohl für Prämedikationen als auch für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe. Zu beachtende Aspekte werden im Folgenden beschrieben.

Kosten für Prämedikationen

Die Kosten für die Prämedikationen (betrifft Therapieregime, die Paclitaxel enthalten) berücksichtigt der pU weitgehend korrekt. Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Für Dexamethason veranschlagt der pU nicht den Herstellerrabatt für den Festbetrag, sondern den zum jeweiligen Präparat in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Herstellerrabatt.

Für Paclitaxel (wöchentlich) ist unklar, weshalb der pU zwar den von den Kliniken Essen Mitte herausgegebenen Standards der systemischen Therapie 2019 [57] für die Dosierung von Dexamethason folgt, jedoch statt der dort angegebenen 2 mg Clemastin je Behandlungstag 8 mg Dimetinden veranschlagt.

Für Docetaxel + Capecitabin gibt der pU an, dass eine Prämedikation laut der Fachinformation von Docetaxel [46] keine zwingend erforderliche Leistung ist, sodass der pU für dieses Therapieregime keine Kosten für eine Prämedikation veranschlagt. Es ist zu beachten, dass der Fachinformation von Capecitabin [47] hingegen zu entnehmen ist, dass für dieses Therapieregime eine Prämedikation erfolgen sollte.

Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe berücksichtigt der pU weitgehend korrekt. Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Für Epirubicin (dosisintensive Behandlung) sind – abweichend vom Vorgehen des pU – bei den von ihm gewählten Präparaten nicht zwingend Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika nach Hilfstaxe zu veranschlagen, da es sich bei diesen Präparaten um gebrauchsfertige Lösungen handelt, für die der Fachinformation keine Angaben zu einer Herstellung zu entnehmen sind [54] bzw. für die die zugehörigen Kosten nur dann entstehen, falls eine Verdünnung erfolgt [58].

Entsprechend ist für Epirubicin (konventionelle Dosierung), Epirubicin + Cyclophosphamid, Epirubicin + Docetaxel und Epirubicin + Paclitaxel zu beachten, dass die vom pU veranschlagten Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika nach Hilfstaxe für Epirubicin entfallen, falls keine Verdünnung erfolgt.

Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die über die Prämedikation und die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe hinausgehen. Der pU begründet dies damit, dass z. B. Routineuntersuchungen oder eine ambulante Betreuung bei allen Therapien vorgenommen würden. Es ist jedoch zu beachten, dass sich die Betreuungszeiten und Untersuchungen – und somit auch die zugehörigen Kosten – zwischen den Therapieregimen unterscheiden [32,44-51].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für Atezolizumab + nab-Paclitaxel und die in Abschnitt 3.2 aufgeführten Therapieregime. Eine Übersicht über diese vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 10 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe.

Arzneimittelkosten

Bei der vom pU vorgenommenen Abrundung (sofern zutreffend) der Anzahl der Zyklen und entsprechend der Behandlungstage pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) werden die von ihm angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr wie folgt bewertet:

- für Atezolizumab + nab-Paclitaxel, Docetaxel, pegyliertes, liposomales Doxorubicin, die untere Grenze von Epirubicin (konventionelle Dosierung) und Epirubicin + Docetaxel plausibel,
- für Paclitaxel (3-wöchentlich und wöchentlich) sowie für Epirubicin + Paclitaxel bei den vom pU herangezogenen Präparaten plausibel,
- für Paclitaxel + Bevacizumab sowie für Gemcitabin + Paclitaxel bei den vom pU herangezogenen Präparaten und Stückelungen plausibel, wobei durch eine höhere Anzahl an Durchstechflaschen niedrigere Kosten entstehen können,
- für Docetaxel + Capecitabin trotz des abweichenden veranschlagten Herstellerrabatts in der Größenordnung plausibel,
- für Doxorubicin und Doxorubicin + Docetaxel wegen des abweichenden veranschlagten Herstellerrabatts überschätzt,
- für Doxorubicin + Cyclophosphamid wegen der nicht wirtschaftlichsten Packungsgrößen und des abweichenden veranschlagten Herstellerrabatts überschätzt,
- für Doxorubicin + Paclitaxel in der Dosierung 220 mg/m² KOF bei den vom pU herangezogenen Präparaten und Stückelungen wegen des abweichenden veranschlagten Herstellerrabatts überschätzt,
- für Doxorubicin + Paclitaxel in der Dosierung 175 mg/m² KOF bei den vom pU herangezogenen Präparaten und Stückelungen trotz des abweichenden veranschlagten Herstellerrabatts in der Größenordnung plausibel,
- für liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid und Epirubicin + Cyclophosphamid wegen der nicht wirtschaftlichsten Packungsgrößen überschätzt,
- für Epirubicin (dosisintensive Behandlung) bei den vom pU herangezogenen Präparaten und Stückelungen plausibel und
- für die obere Grenze von Epirubicin (konventionelle Dosierung) bei den vom pU herangezogenen Präparaten plausibel.

Für Therapieregime, die Epirubicin umfassen, können die zugehörigen Arzneimittelkosten niedriger liegen als vom pU angegeben, falls eine niedrigere kumulative Maximaldosis veranschlagt wird (siehe Abschnitt 3.2.1).

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe

Der pU berücksichtigt – mit Ausnahme von Docetaxel + Capecitabin (siehe Abschnitt 3.2.4) – ggf. anfallende Kosten für Prämedikationen. Jedoch vernachlässigt er für alle Therapieregime Kosten für Untersuchungen und für Infusionen, sodass der pU für alle Therapieregime Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vernachlässigt.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe berücksichtigt der pU weitgehend korrekt. Für alle Therapieregime, die Epirubicin umfassen, veranschlagt der pU Kosten für die Zubereitung, wobei diese entfallen, falls keine Verdünnung erfolgt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu Versorgungsanteilen hinsichtlich Kontraindikationen, Therapieabbrüchen oder Patientenpräferenzen. Er gibt an, viele Patientinnen und Patienten würden in klinische Studien eingeschlossen, sodass Atezolizumab + nab-Paclitaxel für sie in der Routineversorgung nicht infrage käme. Es sei zu erwarten, dass Atezolizumab + nab-Paclitaxel überwiegend im ambulanten Bereich eingesetzt wird.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind

- die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IIIC in vorigen Jahren oder Progression in das Stadium IIIC und
- (betrifft die obere Grenze) der potenziell zu niedrige Anteilswert für die Erstdiagnose im Stadium IIIC bis IV.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient sind

- für Atezolizumab + nab-Paclitaxel, Docetaxel, pegyliertes, liposomales Doxorubicin, die untere Grenze von Epirubicin (konventionelle Dosierung) und Epirubicin + Docetaxel sowie bei den vom pU herangezogenen Präparaten, Stückelungen und dem von ihm veranschlagten Verwurf für Paclitaxel (3-wöchentlich und wöchentlich), Epirubicin + Paclitaxel, Paclitaxel + Bevacizumab, Gemcitabin + Paclitaxel, Epirubicin (dosisintensive Behandlung) und die obere Grenze von Epirubicin (konventionelle Dosierung) plausibel,
- für Docetaxel + Capecitabin sowie bei den vom pU herangezogenen Präparaten, Stückelungen und dem von ihm veranschlagten Verwurf für Doxorubicin + Paclitaxel in der Dosierung 175 mg/m² KOF in der Größenordnung plausibel und
- in allen anderen Fällen überschätzt.

Der pU vernachlässigt für alle Therapieregime zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU veranschlagten Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe

sind weitgehend plausibel, wobei der pU sie für jede Epirubicin-Behandlung veranschlagt, sie jedoch dann entfallen, wenn Epirubicin-Präparate ohne Verdünnung verwendet werden.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Atezolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Atezolizumab wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben	anthrazyklin- und / oder taxanhaltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Der pU wählt das Taxan nab-Paclitaxel aus.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Erwachsene mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben	916–1110	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind <ul style="list-style-type: none"> ▪ die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IIIC in vorigen Jahren oder Progression in das Stadium IIIC und ▪ (betrifft die obere Grenze) der potenziell zu niedrige Anteilswert für die Erstdiagnose im Stadium IIIC bis IV.
<p>a. Angabe des pU. Der pU gibt zusätzlich eine aus seiner Sicht plausibelste Anzahl an, die innerhalb der Spanne liegt.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a)})	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in € ^b	Kommentar ^c
Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Erwachsene mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben	117 503,36	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. ^{d, e}
Docetaxel		24 888,17	
pegyliertes, liposomales Doxorubicin		47 121,36	
Paclitaxel (3-wöchentlich)		20 350,21	Die Arzneimittelkosten sind bei den vom pU herangezogenen Präparaten plausibel. ^{d, e}
Paclitaxel (wöchentlich)		31 002,11– 36 641,51	
Paclitaxel + Bevacizumab		112 256,73	Die Arzneimittelkosten sind bei den vom pU herangezogenen Präparaten und Stückelungen plausibel, wobei durch eine höhere Anzahl an Durchstechflaschen niedrigere Kosten entstehen können. ^{d, e}
Gemcitabin + Paclitaxel		30 222,45	
Docetaxel + Capecitabin		22 316,30	Die Arzneimittelkosten sind trotz des abweichenden veranschlagten Herstellerrabatts in der Größenordnung plausibel. ^{d, e}
Doxorubicin		2983,50–4011,59	Die Arzneimittelkosten sind wegen des abweichenden veranschlagten Herstellerrabatts überschätzt. ^{d, e}
Doxorubicin + Docetaxel		23 919,61	Die Arzneimittelkosten sind wegen der nicht wirtschaftlichsten Packungsgrößen und des abweichenden veranschlagten Herstellerrabatts überschätzt. ^{d, e}
Doxorubicin + Cyclophosphamid		4752,90	
Doxorubicin 50 mg/m ² KOF + Paclitaxel 220 mg/m ² KOF		28 329,94	
Doxorubicin 60 mg/m ² KOF + Paclitaxel 175 mg/m ² KOF		23 955,79	Die Arzneimittelkosten sind bei den vom pU herangezogenen Präparaten und Stückelungen trotz des abweichenden veranschlagten Herstellerrabatts in der Größenordnung plausibel. ^{d, e}

Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in € ^b	Kommentar ^c
liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid	Erwachsene mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben	58 726,16	Die Arzneimittelkosten sind wegen der nicht wirtschaftlichsten Packungsgrößen überschätzt. ^{d, e}
Epirubicin (dosisintensive Behandlung)		5518,03	Die Arzneimittelkosten sind bei den vom pU herangezogenen Präparaten und Stückelungen plausibel. ^{d, f}
Epirubicin (konventionelle Dosierung)		5936,70–6425,76	Für die untere Grenze sind die Arzneimittelkosten plausibel. Für die obere Grenze sind sie bei den vom pU herangezogenen Präparaten plausibel. ^{d, f}
Epirubicin + Cyclophosphamid		8205,21–8465,44	Die Arzneimittelkosten sind wegen der nicht wirtschaftlichsten Packungsgrößen überschätzt. ^{d, f}
Epirubicin + Docetaxel		26 455,99	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. ^{d, f}
Epirubicin + Paclitaxel		26 775,97	Die Arzneimittelkosten sind bei den vom pU herangezogenen Präparaten plausibel. ^{d, f}
<p>a. Angaben des pU zu nab-Paclitaxel und Mitoxantron werden nicht dargestellt und nicht kommentiert, da diese Wirkstoffe in der Monotherapie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.</p> <p>b. Angaben des pU. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe und – für Therapien, die Paclitaxel enthalten – Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (ausschließlich Prämedikationen).</p> <p>c. Die Kommentare gelten für die vom pU vorgenommene Abrundung (sofern zutreffend) der Anzahl der Zyklen und entsprechend der Behandlungstage pro Jahr. Wird keine Abrundung vorgenommen, so liegen die Kosten entsprechend höher.</p> <p>d. Der pU vernachlässigt Kosten für Untersuchungen, Infusionen und (betrifft ausschließlich Docetaxel + Capecitabin) die Prämedikation, sodass die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unterschätzt sind.</p> <p>e. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe berücksichtigt der pU korrekt.</p> <p>f. Die Arzneimittelkosten können niedriger liegen als vom pU angegeben, falls für Epirubicin eine niedrigere kumulative Maximaldosis veranschlagt wird. Der pU berücksichtigt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe korrekt, wobei sie für Epirubicin entfallen, falls keine Verdünnung erfolgt.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KOF: Körperoberfläche; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Tecentriq darf nur unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Krebstherapie eingeleitet und angewendet werden.

PD-L1-Testung bei Patienten mit UC und TNBC

Patienten mit nicht vorbehandeltem UC und TNBC sollten für eine Behandlung anhand einer Tumor-PD-L1-Expression ausgewählt werden, die mittels eines validierten Tests bestätigt wurde (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tecentriq beträgt 840 mg verabreicht als intravenöse Infusion, gefolgt von 100 mg/m² nab-Paclitaxel. Bei jedem 28-Tage-Zyklus wird Tecentriq an den Tagen 1 und 15 verabreicht und nab-Paclitaxel an den Tagen 1, 8 und 15 (siehe auch Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden. Die Initialdosis muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wird die erste Infusion gut vertragen, kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen.

Für TNBC wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq fortzuführen, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Wenn eine geplante Dosis von Tecentriq versäumt wurde, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen. Das Anwendungsschema muss so angepasst werden, dass das entsprechende Intervall zwischen den Dosen eingehalten wird.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen unter der Therapie mit Atezolizumab müssen gründliche Untersuchungen zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen vorgenommen werden. In der Fachinformation sind spezifische Information zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen enthalten, ebenso zum Umgang mit Therapieabbrüchen, Therapieunterbrechungen und dem Absetzen des Arzneimittels aufgrund von Nebenwirkungen.

Sollten während der Behandlung mit Atezolizumab und nab-Paclitaxel Neutropenien und periphere Neuropathien auftreten, so können diese durch Unterbrechung der Behandlung mit Atezolizumab und/oder nab-Paclitaxel reversibel sein. Ärzte müssen die

Fachinformation von nab-Paclitaxel bezüglich spezifischer Vorsichtsmaßnahmen und Kontraindikationen beachten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Eine Verwendung systemischer Kortikosteroide oder Immunsuppressiva vor Behandlungsbeginn mit Atezolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Atezolizumab vermieden werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für 5 Monate nach der Behandlung mit Atezolizumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Atezolizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter muss die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen oder die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen.

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Zubereitung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, den Inhalt vor Licht zu schützen. Tecentriq muss unter aseptischen Bedingungen von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden. Nicht schütteln. Die Infusion ist nach der Zubereitung umgehend zu verabreichen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

- *Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen.*
- *Patientenpass.“*

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Celgene. Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 24.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2016-B-007; Atezolizumab [unveröffentlicht]. 2016.
5. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(22): 2108-2121.
6. F. Hoffmann-La Roche. 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: study WO29522 (IMpassion130); primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
7. F. Hoffmann-La Roche. A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in combination with nab-paclitaxel compared with placebo with nab-paclitaxel for patients with previously untreated metastatic triple-negative breast cancer: second interim analysis of overall survival; study WO29522 (IMpassion130); update clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
8. F. Hoffmann-La Roche. 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: study WO29522 (IMpassion130); 90-day safety update for Tecentriq (atezolizumab) [unveröffentlicht]. 2018.
9. F. Hoffmann-La Roche. 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: study WO29522 (IMpassion130); study protocol [unveröffentlicht]. 2018.

10. F. Hoffmann-La Roche. 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: study WO29522 (IMpassion130); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.
11. F. Hoffmann-La Roche. 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: study WO29522 (IMpassion130); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.
12. 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): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.08.2019 [Zugriff: 16.10.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425891>.
13. F. Hoffmann-La Roche. A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in combination with nab-paclitaxel compared with placebo with nab-paclitaxel for patients with previously untreated metastatic triple-negative breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.10.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005490-37.
14. Chugai Pharmaceutical. A phase III multicenter, randomized, placebo-controlled study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in combination with nab-paclitaxel compared with placebo with nab-paclitaxel for patients with previously untreated metastatic triple-negative breast cancer [online]. In: JAPIC Clinical Trials Information. 31.08.2018 [Zugriff: 16.10.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-163282>.
15. European Medicines Agency. Abraxane: European public assessment report [online]. 04.02.2008 [Zugriff: 20.11.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abraxane-epar-public-assessment-report_en.pdf.
16. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.2 [online]. 08.2019 [Zugriff: 18.09.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.2/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.2.pdf.
17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer; version 1.2019 [online]. 14.03.2019 [Zugriff: 12.06.2019]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/.

18. Fresenius Kabi. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 11.2016 [Zugriff: 23.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [online]. 2019 [Zugriff: 11.06.2019]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf.
20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mammakarzinom der Frau: Leitlinie [online]. 01.2018 [Zugriff: 22.05.2019]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/pdf/index.pdf>.
21. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018; 29(8): 1634-1657.
22. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3611-3619.
23. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A et al. Phase II trial of nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: final analysis of overall survival. *Clin Breast Cancer* 2012; 12(5): 313-321.
24. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7794-7803.
25. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, Lyss AP, Cirrincione C, Leung E et al. Randomized phase III trial of paclitaxel once per week compared with nanoparticle albumin-bound nab-paclitaxel once per week or ixabepilone with bevacizumab as first-line chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33(21): 2361-2369.
26. Luhn P, Chui SY, Hsieh AF, Yi J, Mecke A, Bajaj PS et al. Comparative effectiveness of first-line nab-paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in triple-negative breast cancer. *J Comp Eff Res* 2019; 8(14): 1173-1185.
27. Gianni L, Mansutti M, Anton A, Calvo L, Bisagni G, Bermejo B et al. Comparing neoadjuvant nab-paclitaxel vs paclitaxel both followed by anthracycline regimens in women with ERBB2/HER2-negative breast cancer-the evaluating treatment with neoadjuvant abraxane (ETNA) trial: a randomized phase 3 clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(3): 302-308.

28. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(3): 345-356.
29. Schneeweiss A, Jackisch C, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, Schem C et al. Survival analysis of the prospectively randomized phase III GeparSepto trial comparing neoadjuvant chemotherapy with weekly nab-paclitaxel with solvent-based paclitaxel followed by anthracycline/cyclophosphamide for patients with early breast cancer; GBG69. *Cancer Res* 2018; 78(4 Suppl): GS3-05.
30. Fresenius Kabi. Docetaxel Kabi 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 20.11.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
31. Miles DW, Diéras V, Cortés J, Duenne AA, Yi J, O'Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol* 2013; 24(11): 2773-2780.
32. Roche. Tecentriq 840 mg: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 10.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
33. Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Brustdrüse (C50); Inzidenz; rohe Rate in Deutschland [online]. 11.2017 [Zugriff: 11.06.2019]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
34. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; 2017; aktualisierte Rechnung auf Basis 2015 [online]. 27.03.2017 [Zugriff: 27.05.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-bundeslaender-2060-aktualisiert-5124207179004.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
35. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2017: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2013 [online]. 04.2017 [Zugriff: 07.06.2019]. URL: https://soziales.hessen.de/sites/default/files/media/hsm/web_krebsbericht_2017_final.pdf.
36. Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern. Auswertung des bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern: UICC Stadien bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms [online]. URL: <http://www.krebsregister-bayern.de>.
37. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen); Survival [online]. 08.2018 [Zugriff: 07.06.2019]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.

38. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen zum Mammakarzinom (C50): Überleben ab Metastasierung [online]. 07.2017 [Zugriff: 14.09.2018]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_07_20170724_abmet.pdf.
39. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer: results from the prospective German TMK cohort study. *Breast* 2017; 34: 122-130.
40. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2018 [online]. 03.2019 [Zugriff: 12.06.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf.
41. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Datenbankabfrage: Fallzahlen (ohne DCO); Region Land Bayern; Diagnose D05 im Jahr 2014 [online]. In: Bayerisches Krebsregister. 15.10.2019 [Zugriff: 08.11.2019]. URL: https://www.krebsregister-bayern.de/lgl_abfrage_d.php?Region=09000000&Diag_group%5B%5D=D05&Method=CASES&Year_from=2014&Year_to=2014.
42. Datenbankabfrage: Fallzahlen (ohne DCO); Region Land Bayern; Diagnosen C50, D05 im Jahr 2014 [online]. In: Bayerisches Krebsregister. 15.10.2019 [Zugriff: 08.11.2019]. URL: https://www.krebsregister-bayern.de/lgl_abfrage_d.php?Region=09000000&Diag_group%5B%5D=C50&Diag_group%5B%5D=D05&Method=CASES&Year_from=2014&Year_to=2014.
43. Meda Pharma. Novantron 10 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 05.07.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
44. Ribosepharm. Paclitaxel Ribosepharm: Fachinformation [online]. 12.2018 [Zugriff: 23.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
45. Hexal. Gemcitabin Hexal 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. In: Lauer-Taxe Online 4.0. 12.2018 [Zugriff: 24.10.2019]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
46. Bendalis. Bendadocel 20 mg/ml: Fachinformation [online]. 01.2018 [Zugriff: 24.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
47. Medac. Capecitabin medac 150/300/500 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 24.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
48. Bendalis. Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 24.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
49. Janssen. Caelyx 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 24.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

50. Teva. Myocet 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 24.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
51. Onkovis. Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 25.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
52. Roche. Avastin: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 24.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
53. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mammakarzinom: medikamentöse Tumortherapie [online]. 09.2017 [Zugriff: 17.10.2019]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/mammakarzinom-medikamentoesetumortherapie/@@guideline/html/index.html>.
54. Axios Pharma. Epirubicin axios 2 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. In: Lauer-Taxe Online 4.0. 09.2016 [Zugriff: 25.10.2019]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
55. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known: 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311.
56. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.05.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4
57. Kliniken Essen Mitte. Standards der systemischen Therapie 2019 bei gynäkologischen Tumoren inklusive des Mammakarzinoms [online]. 02.2019 [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://kem-med.com/wp-content/uploads/2019/02/Chemostandard_2019_komplett.pdf.
58. Axios Pharma. Axirubicin-e 2 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. In: Lauer-Taxe Online 4.0. 06.2008 [Zugriff: 29.10.2019]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.

Anhang A – Studien- und Interventionscharakteristika der Studie IMpassion130

Die Studien- und Interventionscharakteristika der Studie IMpassion130 sind in Tabelle 11 und Tabelle 12 beschrieben.

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
IMpassion130	RCT, doppelblind, parallel ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ▪ triple-negativ (HER2-negativ, PgR-negativ und ER-negativ) ▪ keine vorherige Chemotherapie oder zielgerichtete systemische Therapie ▪ ECOG-PS von 0 oder 1 	<p>Atezolizumab + nab-Paclitaxel (N = 451) Placebo + nab-Paclitaxel (N = 451)</p> <p>Davon vom pU ausgewertete Teilpopulation^c: Atezolizumab + nab-Paclitaxel (n = 185) Placebo + nab-Paclitaxel (n = 184)</p>	<p>Screening: 28 Tage vor Therapiebeginn</p> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bis zur bestätigten Progression^d (RECIST Version 1.1); inakzeptabler Toxizität; Beginn einer anderen systemischen Krebstherapie; Rückzug der Einwilligung zur Studienteilnahme oder Tod ▪ Atezolizumab, nab-Paclitaxel oder Placebo konnten unabhängig voneinander aufgrund von Toxizität abgebrochen werden <p>Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod</p>	<p>246 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Bosnien und Herzegowina, Brasilien, Chile, Costa Rica, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Guatemala, Hongkong, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Lettland, Mexiko, Norwegen, Österreich, Panama, Polen, Republik Korea, Rumänien, Russische Föderation, Schweden, Schweiz, Serbien, Singapur, Slowenien, Spanien, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA und Vereinigtes Königreich</p> <p>06/2015 – laufend^e</p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 17.04.2018^f ▪ 03.09.2018^g ▪ 02.01.2019^h 	<p>primär: PFS</p> <p>Gesamtüberlebenⁱ</p> <p>sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

- a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.
- b. Mit der Protokollversion 8 (28.09.2018) war ein Wechsel der Patientinnen und Patienten, die noch keine Krankheitsprogression oder andere systemische Therapie begonnen hatten, aus dem Placebo + nab-Paclitaxel-Arm in den Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm erlaubt.
- c. Die Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten, deren tumorinfiltrierenden Immunzellen eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweist (entspricht der Zulassungspopulation).
- d. Bis zur Protokollversion 5 (07.09.2016) konnten Patientinnen und Patienten des Interventionsarms unter bestimmten Voraussetzungen entblindet und über den Progress hinaus (nach RECIST Version 1.1) mit Atezolizumab (und / oder nab-Paclitaxel) behandelt werden. Insgesamt wurden 25 Patientinnen und Patienten des Interventionsarm nach Progression mit Atezolizumab (und / oder nab-Paclitaxel) behandelt.
- e. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse liegen in den Studienunterlagen leicht unterschiedliche Angaben vor. Laut SAP ist die finale Analyse nach 662 Todesfälle (ca. 57 Monate nach Studienbeginn) geplant. Gemäß Studienprotokoll ist eine Analyse nach 657 Todesfällen (ca. 54 Monate nach Studienbeginn) geplant.
- f. entspricht der präspezifizierten finalen Analyse zum Endpunkt PFS und der 1. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben; geplant nach ca. 600 PFS-Ereignissen in der Gesamtpopulation (ca. 30 Monate nach Studienbeginn). Die Auswertung des Datenschnitts fand nach 736 PFS-Ereignissen (34 Monate nach Studienbeginn) statt.
- g. entspricht einer nicht präspezifizierten Analyse zur Verträglichkeit im Rahmen des 3-Monate-Sicherheitsupdates der FDA
- h. entspricht der präspezifizierten 2. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben; geplant nach ca. 524 Todesfällen in der Gesamtpopulation (ca. 41 Monate nach Studienbeginn)
- i. Mit der Protokollversion 4 (20.11.2015) wurde der Endpunkt Gesamtüberleben als koprimärer Endpunkt festgelegt (zuvor sekundärer Endpunkt).

ER: Östrogenrezeptor; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FDA: Food And Drug Administration; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PgR: Progesteronrezeptor; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAP: statistischer Analyseplan; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:
Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel

Studie	Intervention	Vergleich
IMpassion130	<p>Behandlung im 28-Tages-Zyklus^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab 840 mg i. v. als 30 oder 60-minütige Infusion^b an Tag 1 und 15 <p>+</p> <p>nab-Paclitaxel 100 mg/m² KOF i. v. als 30-minütige Infusion an Tag 1, 8 und 15 für mindestens 6 Zyklen^c</p>	<p>Behandlung im 28-Tages-Zyklus^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo-Lösung i. v. als 30- oder 60-minütige Infusion^b an Tag 1 und 15 <p>+</p> <p>nab-Paclitaxel 100 mg/m² KOF i. v. als 30-minütige Infusion an Tag 1, 8 und 15 für mindestens 6 Zyklen^c</p>
<p><u>Dosisanpassung:</u> Atezolizumab / Placebo: keine Dosisanpassung erlaubt; Therapieunterbrechung aufgrund von Toxizität war möglich^d nab-Paclitaxel: Dosisanpassung und Therapieunterbrechung aufgrund von Toxizität möglich^d</p>		
<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ adjuvante und neoadjuvante Therapie (einschließlich Taxane), wenn das Therapieende mindestens 12 Monate vor Randomisierung lag <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nach Ermessen des Arztes war eine Behandlung mit Antihistaminika vor der Infusion mit Atezolizumab / Placebo nach Tag 1 des 1. Zyklus möglich, wenn eine infusionsbedingte Reaktion bei einer vorherigen Infusion aufgetreten ist. <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere systemische Krebstherapien ▪ RANKL-Inhibitoren (Denosumab) ▪ Immunmodulierende Medikamente (z. B. Interferon)^e ▪ Immunsuppressiva (z. B. Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid) ▪ Lebendimpfstoffe 		
<p>a. Die Gabe von nab-Paclitaxel erfolgte nach der Gabe von Atezolizumab / Placebo. b. Initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wurde die initiale Dosis ohne Auftreten infusionsbedingter Nebenwirkungen gut vertragen, konnten die folgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben werden. c. nab-Paclitaxel-Gabe gemäß lokaler Fachinformation d. Nach einer Therapieunterbrechung sollte der Behandlungszyklus von Atezolizumab / Placebo und nab-Paclitaxel wieder aufeinander abgestimmt aufgenommen werden. e. Systemische Kortikosteroide und anti-TNFa konnten nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden. i. v. intravenös; KOF: Körperoberfläche; RANKL: Receptor Activator of NF-κB Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?