



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V**

Atezolizumab

Vom 2. April 2020

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss.....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten .....	23
4. Verfahrensablauf .....	23
5. Beschluss.....	26
6. Anhang.....	36
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	36
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>44</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	44
2. Bewertungsentscheidung .....	44
2.2 Nutzenbewertung .....	44
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	44
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	44
2.2.4 Therapiekosten.....	44
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....</b>	<b>45</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	46
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	50
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	51
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	51
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	53
5.1 Stellungnahme Roche Pharma AG.....	53
5.2 Stellungnahme Eisai GmbH.....	80
5.3 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG .....	86

5.4	Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GMBH .....	90
5.5	Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH .....	95
5.6	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.).....	100
5.7	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	125
5.8	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft .....	131
5.9	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....	153
5.10	Deutsche Gesellschaft für Senologie .....	177
<b>5.11</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>193</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	193
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	213

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq®) wurde am 15. Oktober 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. August 2019 hat Atezolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. September 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Atezolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Mammakarzinom) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Atezolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atezolizumab (Tecentriq®) gemäß Fachinformation**

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativem Mammakarzinom (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

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

### **Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Eine Zulassung weisen im vorliegenden Anwendungsgebiet die Chemotherapeutika Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Doxorubicin (liposomal), Epirubicin, Eribulin, 5-Fluoruracil, Gemcitabin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, Paclitaxel, Vincristin und Vinorelbin sowie der Antikörper Bevacizumab auf.
- zu 2. Grundsätzlich kommt als nicht-medikamentöse Behandlung die Strahlentherapie in Betracht.
- zu 3. Für das geplante Anwendungsgebiet von Pembrolizumab liegen folgende Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:
  - Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind (Stand: 17. Oktober 2019): Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Da das Anwendungsgebiet sich auf den dreifach-negativen Rezeptorstatus bezieht, werden keine endokrinen Therapien sowie Therapien, die ausschließlich bei HER2-positivem Brustkrebs angezeigt sind, berücksichtigt.

Die Evidenz für Therapieoptionen im Anwendungsgebiet bezieht sich nur zum Teil explizit auf die Patientenpopulation mit nachgewiesenem dreifach-negativen Brustkrebs. Auch in den Therapieempfehlungen der Leitlinien wird das Merkmal „dreifach-negativer Brustkrebs“ überwiegend nicht explizit adressiert, eine entsprechende Differenzierung ergibt sich jedoch aufgrund distinkter Empfehlungen für Patientinnen mit HER2-positivem bzw. Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs.

Demnach stellt die zytotoxische Chemotherapie den Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten oder nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen dreifach-negativen Brustkrebs dar. Auf Basis von Empfehlungen in den Leitlinien soll die Chemotherapie ein Anthrazyklin oder ein Taxan enthalten. Dabei stellt sowohl die Monochemotherapie mit einem Anthrazyklin oder einem Taxan als auch die Kombinationstherapie eine etablierte Behandlungsoption dar. Unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen kommen demnach als Monotherapien Doxorubicin, Doxorubicin liposomal, Epirubicin und Docetaxel, sowie Paclitaxel in Betracht.

Die Kombinationstherapie besteht vorwiegend aus der Kombination verschiedener Chemotherapien, darunter ein Anthrazyklin oder ein Taxan oder beide in Kombination. In Frage kommende Kombinationstherapien gemäß Evidenz und Zulassung sind Paclitaxel in Kombination mit einem Anthrazyklin (Epirubicin + Paclitaxel) sowie in Kombination mit Gemcitabin, Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin sowie in

Kombination mit Capecitabin, Doxorubicin (auch liposomal) + Cyclophosphamid, Epirubicin + Cyclophosphamid, Epirubicin + Docetaxel sowie Epirubicin + Paclitaxel.

Die Kombinationschemotherapie weist stärkere Effekte auf, ist aber auch mit stärkeren Nebenwirkungen belastet. Sie kann z.B. bei raschem Tumorwachstum oder starken Beschwerden angezeigt sein. Neben weiteren Chemotherapien kommt auch die Kombination mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab in Betracht. Dabei stellt Bevacizumab aufgrund der Evidenzlage eine mögliche, aber keine regelhafte Therapieoption dar.

Eine nicht-medikamentöse Therapie (Strahlentherapie) kommt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in vorliegender Therapiesituation in Betracht.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab wie folgt bewertet:

Für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1$  % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat Ergebnisse der Studie IMpassion 130 zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Bei der Studie IMpassion 130 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, in welcher Atezolizumab + nab-Paclitaxel gegenüber nab-Paclitaxel verglichen wird. Die Behandlung erfolgte in 28-Tages-Zyklen. Im Prüfarm wurde Atezolizumab (840 mg) an Tag 1 und Tag 15 angewendet, nab-Paclitaxel wurde sowohl im Prüf- als auch im Vergleichsarm an den Tagen 1, 8 und 15 in der Dosierung 100 mg/m<sup>2</sup> KOF appliziert. Die Behandlung sollte in beiden Armen über mindestens 6 Zyklen erfolgen.

In die Studie wurden insgesamt 902 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, eingeschlossen. Stratifiziert wurden sie nach vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein), dem Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und dem PD-L1-Status (PD-L1-Status der tumorinfiltrierenden Immunzellen  $\geq 1$  %: ja vs. nein) und im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert.

Im Dossier dargestellt wurde entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet die Teilpopulation der Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 1$  % der tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen. 185 Patienten im Prüfarm und 184 Patienten im Vergleichsarm entsprachen dieser Teilpopulation. Hinsichtlich demografischer und klinischer Charakteristika waren die beiden Studienarme auch nach Bildung der Teilpopulation ausgeglichen.

51,9 % der Patienten im Prüf- und 52,7 % der Patienten im Kontrollarm hatten zuvor in der Neoadjuvanz oder Adjuvanz eine taxanbasierte Therapie erhalten. Eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante anthrazyklinbasierte Therapie hatten im Prüfarm 58,9 % der Patienten und im Kontrollarm 54,9 % der Patienten erhalten. Der Zeitraum zwischen

Beendigung der neoadjuvanten bzw. adjuvanten Therapie und Randomisierung in die Studie musste mindestens 12 Monate betragen.

Für die Endpunktkategorien wurden Ergebnisse zu verschiedenen Datenschnitten im Dossier dargestellt. Den Auswertungen zur Mortalität liegt der Datenschnitt vom 2. Januar 2019 zugrunde. Da zu diesem Datenschnitt im Vergleichsarm kein Patient und im Interventionsarm nur noch 10 % der Patienten unter Behandlung waren, Nebenwirkungen jedoch nur 30 Tage über die Behandlung erfasst wurden, wird für die Kategorie Nebenwirkungen der vorherige Datenschnitt vom 3. September 2018 herangezogen, welcher für die FDA erhoben wurde. Für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorie Morbidität und Lebensqualität wurden Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnitts vom 17. April 2018 dargestellt.

#### Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Der Wirkstoff nab-Paclitaxel aus der Wirkstoffklasse der Taxane ist nicht zugelassen zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms. Um nachzuweisen, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien in seinem Dossier dargelegt. Es handelt sich hierbei zum einen um die Studien von Luhn 2019 (Flatiron Health Datenbank), Gradishar 2005 (Studie CA0120-0) und Rugo 2015. Darüber hinaus wurden die Studien von Gianni 2018, Untch 2016, Schneeweiß 2018, Gradishar 2009, Gradishar 2012 und die Metaanalyse von Miles 2013 dargestellt.

Von diesen eingereichten Studien erscheinen aus Sicht des G-BA insbesondere die Publikationen von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 geeignet. Diesen liegt eine Phase II-Studie zugrunde, in welche Patientinnen mit zuvor unbehandeltem metastasierenden Brustkrebs in die Studienarme 1. nab-Paclitaxel 300mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) dreiwöchentlich, 2. nab-Paclitaxel 100mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich, 3. nab-Paclitaxel 150mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich sowie 4. Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> KOF dreiwöchentlich randomisiert wurden. Aus der Publikation Gradishar 2009 sind Ergebnisse zum Therapieansprechen (Progressionsfreies Überleben und Overall Response Rate) zu entnehmen. Daten zum Gesamtüberleben lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor, diese wurden innerhalb der Publikation aus dem Jahr 2012 dargestellt.

Wenngleich die statistische Aussagekraft dieser Phase II-Studie begrenzt ist, und auch die Autoren darauf hinweisen, dass die Ergebnisse in einer Phase III-Studie zu bestätigen seien, erachtet der G-BA die Studie im Sinne einer best verfügbaren Evidenz als hinreichend geeignet, um für eine Beurteilung der Vergleichbarkeit im therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet von Atezolizumab zugelassenen Taxan, hier Docetaxel, herangezogen werden zu können. Diese Beurteilung erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die Studie IMpassion 130 mit nab-Paclitaxel als Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel geeignet sein kann.

Darüber hinaus werden für diese Beurteilung die Stellungnahmen seitens klinischer Experten im vorliegenden Verfahren zu dieser Fragestellung herangezogen. Diese weisen insgesamt auf die Relevanz von nab-Paclitaxel in der vorliegenden Therapiesituation hin. Dies spiegelt sich auch in aktuellen Leitlinien wider, darunter auch der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), in welchen nab-Paclitaxel entweder explizit empfohlen wird oder aber von einer Empfehlung zu einer Taxantherapie umfasst wird.

Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die Studie IMpassion 130 mit nab-Paclitaxel als Komparator hinreichend geeignet ist, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vornehmen zu können. Angesichts vorhandener Alternativen sieht der G-BA die Wahl von nab-Paclitaxel als Komparator für die Studie

IMpassion 130 jedoch kritisch und den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn aus dieser Studie limitiert. Es ist anhand entsprechender Einwände und Angaben in den Stellungnahmen festzustellen, dass eine Behandlung mit nab-Paclitaxel nur bedingt die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie IMpassion 130 regelhaft verwendeten Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich nab-Paclitaxel.

In Bezug auf die Dosierung von nab-Paclitaxel wird in Leitlinien vorwiegend auf eine Dosierung von 125 mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich an den Tagen 1,8 und 15 eines 28 Tageszyklus abgestellt. Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde die in der IMpassion130-Studie angewandte Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch auch eine reduzierte Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> akzeptabel sein. In die vorliegende Studie wurden jedoch überwiegend Patienten, welche sich zu Studienbeginn in einem gemäß ECOG-Performance Status guten Allgemeinzustand befanden, eingeschlossen.

Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender, relevanter Unsicherheiten rechtfertigt, nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneten Komparator für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.

Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte nab-Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (Hazard Ratio (HR): 0,71; [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,54; 0,93]; p-Wert = 0,013). Im Median ist das Gesamtüberleben im Prüfarm um 7 Monate gegenüber dem Vergleichsarm verlängert (25,0 vs. 18,0 Monate).

Es zeigt sich in der Studie somit ein deutlich positiver Effekt von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das progressionsfreie Überleben bewertet durch den Prüfarzt (INV-PFS) stellt einen koprimary Endpunkt der Studie IMpassion130 dar. Das PFS ist operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und Zeitpunkt des Auftretens einer Krankheitsprogression bewertet durch den Prüfarzt und basierend auf den RECIST v1.1-Kriterien oder Eintreten des Todes jeglicher Ursache.

Unter Therapie mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel zeigt sich ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu nab-Paclitaxel (7,5 vs. 5,3 Monate; HR: 0,63; [95 % - KI: 0,50; 0,080]; p-Wert < 0,0001).



Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST v1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

#### *Symptomatik*

Die Symptomatik wurde in der Studie IMpassion130 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.

Operationalisiert wurde die Erhebung der Symptomatik als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (Zunahme) um 10 Punkte auf der jeweiligen Symptomskala.

Es wurden Auswertungen zum Datenschnitt vom 17.04.2018 dargestellt.

Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich für die Skala Schmerz ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel. In den Skalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In den Skalen „Nebenwirkungen der Therapie“, „Symptome im Brustbereich“ und „Symptome im Armbereich“ der BR23 Symptomskalen zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Skala „Belastung durch Haarausfall“ liegen keine verwertbaren Daten vor.

Insgesamt liegt somit unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel ein Nachteil in der Symptomatik bedingt durch den Endpunkt Schmerz vor.

#### *Gesundheitsstatus*

Der Gesundheitsstatus wurde in der Studie IMpassion 130 mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Operationalisiert wurde die Erhebung als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte.

Die der Herleitung der MID für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

In den Ereigniszeitanalysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitsstatus kein Vor- oder Nachteil vor.

## Lebensqualität

Die Symptomatik wurde in der Studie IMpassion130 mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.

Operationalisiert wurde die Erhebung der Lebensqualität als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (Abnahme) um 10 Punkte auf der jeweiligen Symptomskala.

In keiner der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 („globaler Gesundheitsstatus“, „Rollenfunktion“, „körperliche Funktion“, „emotionale Funktion“, „kognitive Funktion“ und „soziale Funktion“) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Auch für die Funktionsskalen „Körperbild“, „Zukunftsperspektiv“ und „sexuelle Aktivität“ des QLQ-BR23 Zusatzmoduls liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Für die Skala „Freude am Sex“ liegen keine verwertbaren Daten vor.

In Bezug auf die Lebensqualität lässt sich somit kein Vor- oder Nachteil von Atezolizumab + nab-Paclitaxel feststellen.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UEs gesamt)*

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

Im Prüfarm traten bei 100 % und im Vergleichsarm 97,8 % der Patienten mindestens einmal ein unerwünschtes Ereignis auf.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)*

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in Bezug auf SUEs (HR: 1,17; [95 % - KI: 0,74; 1,87]; p = 0,501).

### *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4)*

Hinsichtlich schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (HR: 1,20; [95 % - KI: 0,89; 1,63]; p = 0,234).

### *Abbruch wegen UEs*

Es liegt ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel hinsichtlich des Abbruchs wegen UEs vor (HR: 2,34; [95 % - KI: 1,24; 4,41]; p = 0,007). Im Prüfarm brachen 37 % der Patienten die Therapie aufgrund eines UEs ab gegenüber 7,2 % im Vergleichsarm.

### *Spezifische UEs*

#### *Immunvermittelte UEs*

In Bezug auf den Endpunkt immunvermittelte UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR: 1,63; [95 % - KI: 1,20; 2,22]; p = 0,002). Die Ereignisrate lag bei 57,8 % im Prüfarm und bei 36,5 % im Kontrollarm.

#### *Immunvermittelte SUEs*

Hinsichtlich immunvermittelten SUEs liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen vor (HR: 0,80; [95 % - KI: 0,16; 3,96]; p = 0,778).

#### *Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)*

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 1,20; [95 % - KI: 0,46; 3,17]; p = 0,710).

## Weitere spezifische UEs

### Untersuchungen (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs, CTCAE-Grad 3-4)

Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel in Bezug auf den Endpunkt vor (HR: 2,06; [95 % - KI: 1,02; 4,18]; p = 0,041).

Insgesamt zeigen sich für die Kategorie Nebenwirkungen somit Nachteile in einzelnen Endpunkten für Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel. Diese zeigen sich für den Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ und, bei Betrachtung im Detail, für die Endpunkte „immunvermittelte UEs“ und „Untersuchungen (SOC, schwere UEs, CTCAE-Grad 3-4)“.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativem Mammakarzinom (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, liegen Daten aus der Studie IMpassion130 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Der Komparator nab-Paclitaxel ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Der G-BA gelangte jedoch zu der Beurteilung, dass die Studie IMpassion 130 mit nab-Paclitaxel als Komparator hinreichend geeignet ist, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vornehmen zu können. Angesichts vorhandener Alternativen sieht der G-BA die Wahl von nab-Paclitaxel als Komparator für die Studie IMpassion 130 kritisch und den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn aus dieser Studie limitiert. Es ist anhand entsprechender Einwände und Angaben in den Stellungnahmen festzustellen, dass eine Behandlung mit nab-Paclitaxel nur bedingt die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie IMpassion 130 regelhaft verwendeten Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich nab-Paclitaxel.

In Bezug auf die Dosierung von nab-Paclitaxel wird in Leitlinien vorwiegend auf eine Dosierung von 125 mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich an den Tagen 1,8 und 15 eines 28 Tageszyklus abgestellt. Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde die in der IMpassion130-Studie angewandte Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch auch eine reduzierte Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> akzeptabel sein. In die vorliegende Studie wurden jedoch überwiegend Patienten, welche sich zu Studienbeginn in einem gemäß ECOG-Performance Status guten Allgemeinzustand befanden, eingeschlossen. Dabei sind dennoch relevante Unsicherheiten zu berücksichtigen. Angesichts vorhandener Alternativen sieht der G-BA die Wahl von nab-Paclitaxel als Komparator für die Studie IMpassion 130 kritisch.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie IMpassion130 ein statistisch signifikanter, deutlich positiver Effekt für Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel für den Endpunkt „Schmerz“. In den weiteren Symptomskalen sowie im Gesundheitszustand liegen keine Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

In Bezug auf die Lebensqualität zeigt sich kein Vor- oder Nachteil für Atezolizumab + nab-Paclitaxel.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile hinsichtlich des Abbruchs wegen UEs und im Detail bei spezifischen UEs unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel.

In der Gesamtschau stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben Nachteile in Endpunkten der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen gegenüber. Diese Nachteile werden als relevant

erachtet, sie stellen den positiven Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens jedoch nicht in Frage. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich des Komparators nab-Paclitaxel kann der auf Basis der Ergebnisse aus der Studie IMPassion 130 festgestellte Zusatznutzen in seinem Ausmaß nicht quantifiziert werden.

Insgesamt wird somit für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1$  % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Bei der zugrundeliegende Studie IMPassion 130 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird niedrig eingestuft.

In Bezug auf die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte der Kategorie Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund eines hohen Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patienten als hoch eingeschätzt.

Darüber hinaus verbleiben die bereits beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf den Komparator nab-Paclitaxel und dessen Dosierung in der Studie IMPassion 130 hinsichtlich der Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens.

Demzufolge wird in der Gesamtbetrachtung die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Atezolizumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens Ergebnisse der Studie IMPassion 130 vorgelegt. In dieser wird Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber einer Monotherapie mit nab-Paclitaxel verglichen.

nab-Paclitaxel ist in der zu bewertenden Therapiesituation nicht zugelassen. Um einen hinreichend vergleichbaren therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan zu belegen, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien im Dossier dargestellt.

Vor dem Hintergrund der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren wird nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneter Komparator für die Nutzenbewertung herangezogen.

Hieraus können keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit von nab-Paclitaxel in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden.

Bezüglich der Mortalität liegt ein statistisch signifikanter, deutlich positiver Effekt für Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel vor.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Atezolizumab + nab-Paclitaxel für den Endpunkt „Schmerz“. Aus den weiteren Endpunkten zur Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand liegen weder Vor- noch Nachteile vor.

Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität.

Innerhalb der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich vereinzelt Nachteile für Atezolizumab + nab-Paclitaxel hinsichtlich des Endpunktes „Abbruch wegen UEs“ und im Detail im Bereich der spezifischen UEs.

Die Nachteile stellen den positiven Effekt auf das Gesamtüberleben jedoch nicht in Frage. Aufgrund von verbleibenden, relevanten Unsicherheiten in Bezug auf den in der Studie IMpassion130 verwendeten Komparator nab-Paclitaxel kann der festgestellte Zusatznutzen in seinem Ausmaß nicht quantifiziert werden.

In der Gesamtschau liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Jedoch ist insgesamt von einer Unterschätzung auszugehen, welche zum einen auf einer fehlenden Berücksichtigung von Patienten mit Erstdiagnose im bzw. Progression ins Stadium IIIC vor 2019 beruht. Des Weiteren ist eine Unterschätzung der Obergrenze aufgrund des potenziell zu niedrigen Anteilswertes für die Erstdiagnose im Stadium IIIC bis IV anzunehmen. Unsicherheiten bestehen in Bezug auf den Anteilswert für TNBC (Untergrenze) und auf den Anteilswert für die PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ .

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq® (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Februar 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Atezolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Mammakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Atezolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen

– Patientenpass

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Therapieregime Doxorubicin + Cyclophosphamid, Doxorubicin + Docetaxel, Epirubicin + Cyclophosphamid, Epirubicin + Docetaxel und Epirubicin + Paclitaxel wurden die Behandlungsmodi der deutschen S3-Leitlinie (Version 4.3) zugrunde gelegt.<sup>2</sup>

Bei Doxorubicin und Epirubicin wurde die kumulative Gesamtdosis berücksichtigt (450 – 550 mg/m<sup>2</sup> für Doxorubicin bzw. 900 – 1.000 mg/m<sup>2</sup> für Epirubicin). Für Doxorubicin und Epirubicin liegen Fachinformationen mit unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen vor (Doxorubicin: 50 - 80 mg/m<sup>2</sup> und 60 - 75 mg/m<sup>2</sup>; Epirubicin: 75 - 90 mg/m<sup>2</sup> und 60 - 90 mg/m<sup>2</sup>). Für die Kostenberechnung wurden die Dosierungsempfehlungen mit der größten Spanne herangezogen: Doxorubicin 50 - 80 mg/m<sup>2</sup> und Epirubicin: 60 - 90 mg/m<sup>2</sup>.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 68,7 kg).<sup>3</sup> Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,76 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	an Tag 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	13	2	26
nab-Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	13	3	39

<sup>2</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 2018. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>

<sup>3</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie: eine Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Therapie				
Docetaxel				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Docetaxel + Capecitabin				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x täglich an Tag 1 - 14 eines 21 Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
Doxorubicin				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	5 - 11 <sup>4</sup>	1	5 - 11
Doxorubicin + Docetaxel				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	9 - 11 <sup>4</sup>	1	9 - 11
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Doxorubicin + Cyclophosphamid				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	7 - 9 <sup>4</sup>	1	7 - 9
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Doxorubicin + Paclitaxel				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	9 - 11 <sup>4</sup>	1	9 - 11
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Doxorubicin pegyliert, liposomal				
Doxorubicin pegyliert, liposomal	1 x alle 28 Tage	13	1	13
liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid				
Doxorubicin liposomal	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Epirubicin				

<sup>4</sup> Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 450 – 550 mg/m<sup>2</sup>.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	10 - 16 <sup>5</sup>	1	10 - 16
Epirubicin + Cyclophosphamid				
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	12 - 16 <sup>5</sup>	1	12 - 16
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Epirubicin + Docetaxel				
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	12 - 13 <sup>5</sup>	1	12 - 13
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Epirubicin + Paclitaxel				
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	15 - 16 <sup>5</sup>	1	15 - 16
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Paclitaxel				
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Gemcitabin + Paclitaxel				
Gemcitabin	an Tag 1 und 8 eines 21-Tage- Zyklus	17,4	2	34,8
Paclitaxel	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	26	26 x 840 mg
nab-	100 mg/m <sup>2</sup>		2 x 100 mg	39	78 x 100 mg

<sup>5</sup> Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 900 – 1.000 mg/m<sup>2</sup>.



Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Paclitaxel	= 176 mg				
Zweckmäßige Vergleichstherapie: eine Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Therapie					
Docetaxel					
Docetaxel	100 mg/ m <sup>2</sup> = 176 mg	176 mg	1 x 160 mg +  1 x 20 mg	17,4	17,4 x 160 mg +  17,4 x 20 mg
Docetaxel + Capecitabin					
Docetaxel	75 mg/ m <sup>2</sup> = 132 mg	132 mg	1 x 140 mg +	17,4	17,4 x 140 mg +
Capecitabin	1.250 mg/ m <sup>2</sup> = 2200 mg	2500 mg/m <sup>2</sup> = 4400 mg	8 x 500 mg +  2 x 300 mg	243,6	1948,8 x 500 mg +  487,2 x 300 mg
Doxorubicin					
Doxorubicin	80 mg/ m <sup>2</sup> = 140,8 mg -	140,8 mg	1 x 150 mg -	5 -	5 x 150 mg -
	50 mg/m <sup>2</sup> = 88 mg	88 mg	1 x 100 mg	11	11 x 100 mg
Doxorubicin + Docetaxel					
Doxorubicin	50 mg/ m <sup>2</sup> = 88 mg -	88 mg-	1 x 100 mg	9 -  11	9 x 100 mg -  11 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/ m <sup>2</sup> = 132 mg	132 mg	1 x 140 mg	17,4	17,4 x 140 mg
Doxorubicin + Cyclophosphamid					
Doxorubicin	60 mg/ m <sup>2</sup> = 105,6 mg -	88 mg-	1 x 100 mg +	7 -	7 x 100 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			1 x 10 mg	9	7 x 10 mg - 9 x 100 mg + 9 x 10 mg
Cyclophosphamid	600 mg/ m <sup>2</sup> = 1056 mg	1056 mg	1 x 1.000 mg +  1 x 200 mg	17,4	17,4 x 1.000 mg +  17,4 x 200 mg
Doxorubicin + Paclitaxel					
Doxorubicin	50 mg/ m <sup>2</sup> = 88 mg -	88 mg-	1 x 100 mg	9 -  11	9 x 100 mg -  11 x 100 mg
Paclitaxel	220 mg/ m <sup>2</sup> = 387,2 mg	387,2 mg	1 x 300 mg +  1 x 100 mg	17,4	17,4 x 300 mg +  17,4 x 100 mg
Doxorubicin pegyliert, liposomal					
Doxorubicin pegyliert, liposomal	50 mg/ m <sup>2</sup> = 88 mg	88 mg	2 x 20 mg +  1 x 50 mg	13	26 x 20 mg +  13 x 50 mg
liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid					
Doxorubicin liposomal	60 mg/ m <sup>2</sup> = 105,6 mg -  75 mg/ m <sup>2</sup> = 132 mg	105,6 mg -  132 mg	3 x 50 mg	17,4	52,2 x 50 mg
Cyclophosphamid	600 mg/ m <sup>2</sup> = 1056 mg	1056 mg	1 x 1.000 mg +  1 x 200 mg	17,4	17,4 x 1.000 mg +  17,4 x 200 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Epirubicin</b>					
Epirubicin	90 mg/ m <sup>2</sup> = 158,4 mg -	158,4 mg	1 x 150 mg +  1 x 10 mg -	10 -	10 x 150 mg +  10 x 10 mg -
	60 mg/ m <sup>2</sup> = 105,6 mg	105,6 mg	1 x 100 mg +  1 x 10 mg	16	16 x 100 mg +  16 x 10 mg
<b>Epirubicin + Cyclophosphamid</b>					
Epirubicin hydrochlorid	75 mg/ m <sup>2</sup> = 132 mg	132 mg	1 x 150 mg -	13 -	13 x 150 mg -
	60 mg/ m <sup>2</sup> = 105,6 mg -	105,6 mg	1 x 100 mg +  1 x 10 mg	15	15 x 100 mg +  15 x 10 mg
Cyclophosphamid	600 mg/ m <sup>2</sup> = 1056 mg	1056 mg	1 x 1.000 mg +  1 x 200 mg	17,4	17,4 x 1.000 mg +  17,4 x 200 mg
<b>Epirubicin + Docetaxel</b>					
Epirubicin	75 mg/ m <sup>2</sup> = 132 mg	132 mg	1 x 150 mg	12-  13	12 x 150 mg -  13 x 150 mg
Docetaxel	75 mg/ m <sup>2</sup> = 132 mg	132 mg	1 x 140 mg +	17,4	17,4 x 140 mg +
<b>Epirubicin + Paclitaxel</b>					
Epirubicin	60 mg/ m <sup>2</sup> = 105,6 mg -	105,6 mg	1 x 100 mg +  1 x 10 mg	15 - 16	15 - 16 x 100 mg +  15 -16 x 10 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Paclitaxel	175 mg/ m <sup>2</sup> = 308 mg	308 mg	1 x 300 mg +  1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg +  17,4 x 30 mg
Paclitaxel					
Paclitaxel	175 mg/ m <sup>2</sup> = 308 mg	308 mg	1 x 300 mg +  1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg +  17,4 x 30 mg
Gemcitabin + Paclitaxel					
Gemcitabin	1250 mg/ m <sup>2</sup> = 2200 mg	2200 mg	1 x 2200 mg	34,8	34,8 x 2200 mg
Paclitaxel	175 mg/ m <sup>2</sup> = 308 mg	308 mg	1 x 300 mg +  1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg +  17,4 x 30 mg

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab 840 mg	1 IFK	3.301,64 €	1,77 €	185,28 €	3.114,59 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,09 €	1,77 €	52,91 €	374,41 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin 300 mg <sup>6</sup>	120 FTA	95,91 €	1,77 €	6,72 €	87,42 €

<sup>6</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Capecitabin 500 mg <sup>6</sup>	120 FTA	151,57 €	1,77 €	11,12 €	138,69 €
Cyclophosphamid 1.000 mg	6 PIJ	123,70 €	1,77 €	6,24 €	115,69 €
Cyclophosphamid 200 mg	10 PIJ	60,98 €	1,77 €	2,77 €	56,44 €
Docetaxel 140 mg	1 IFK	1.145,74 €	1,77 €	53,85 €	1.090,12 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	1.397,36 €	1,77 €	175,44 €	1.220,15 €
Docetaxel 20 mg	1 IFK	172,41 €	1,77 €	7,66 €	162,98 €
Doxorubicin 10 mg <sup>6</sup>	1 IFK	40,04 €	1,77 €	2,29 €	35,98 €
Doxorubicin 100 mg <sup>6</sup>	1 IFK	285,52 €	1,77 €	0,00 €	283,75
Doxorubicin 150 mg <sup>6</sup>	1 ILO	418,08 €	1,77 €	0,00 €	416,31
Doxorubicin liposomal	1 TRS	1.250,95 €	1,77 €	167,12 €	1.082,06 €
Doxorubicin pegyliert, liposomal 20 mg	1 IFK	762,06 €	1,77 €	41,58 €	718,71 €
Doxorubicin pegyliert, liposomal 50 mg	1 IFK	1.877,65 €	1,77 €	103,96 €	1.771,92 €
Epirubicin 10 mg	1 ILO	39,23 €	1,77 €	1,34 €	36,12 €
Epirubicin 10 mg	1 ILO	39,17 €	1,77 €	1,34 €	36,06 €
Epirubicin 100 mg	1 ILO	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Epirubicin 150 mg	1 ILO	445,12 €	1,77 €	20,60 €	422,75 €
Gemcitabin 2.200 mg	1 INF	495,56 €	1,77 €	22,99 €	470,80 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	361,26 €	1,77 €	16,62 €	342,87 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	115,51 €	1,77 €	4,96 €	108,78 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	1.045,32 €	1,77 €	49,08 €	994,47 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder

bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Paclitaxel							
Dexamethason 20 mg <sup>7</sup>	50 TAB	118,61 €	1,77 €	0,00 €	116,84 €	17,4	81,32 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	18,62 €	1,77 €	1,97 €	14,88 €	17,4	103,56 €
Ranitidin 50 mg i.v.	5 IFK	15,08 €	1,77 €	0,19 €	13,12 €	17,4	45,66 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 10. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des

<sup>7</sup> Festbetrag

Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. März 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 31. Juli 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 19. September 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. September 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Atezolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Dezember 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2020 statt.

Mit Schreiben vom 10. Februar 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. März 2020 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. März 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der G-BA hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Die Patientenvertretung trägt den Beschluss mit.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. März 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Februar 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Februar 2020 4. März 2020 18. März 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. April 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken





## 5. Beschluss



**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression  $\geq$  1%)**

Vom 2. April 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. April 2020 (BAnz AT 28.05.2020 B3), wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Atezolizumab gemäß dem Beschluss vom 20. Juni 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## Atezolizumab

Beschluss vom: 2. April 2020  
In Kraft getreten am: 2. April 2020  
BANz AT 16.06.2020 B2

### Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. August 2019):

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativem Mammakarzinom (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

#### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativem Mammakarzinom (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

Studie IMpassion130:

Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel

Teilpopulation: Patientinnen, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  der tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen.

---

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-81) und dem Addendum (A20-11) sofern nicht anders indiziert.

## Mortalität

Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	185	25,0 [19,6; 30,7] 94 (50,8)	184	18,0 [13,6; 20,1] 110 (59,8)	0,71 [0,54; 0,93] 0,013 + 7,0 Monate

## Morbidität

<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>b</sup></b>					
	149	7,5 [6,7; 9,2] 149 (80,5)	163	5,3 [3,8; 5,6] 163 (88,6)	0,63 [0,50; 0,80] < 0,0001 + 2,2 Monate
<b>Symptomatik</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) <sup>c,d</sup></b>					
Fatigue	164	1,8 [1,1; 1,9] 142 (86,6)	158	1,9 [1,1; 2,7] 126 (79,7)	1,06 [0,83; 1,35] 0,613
Übelkeit und Erbrechen	164	3,8 [2,8; 6,0] 115 (70,1)	158	4,3 [2,8; 5,6] 102 (64,6)	1,01 [0,77; 1,33] 0,934
Schmerz	164	3,1 [2,0; 4,6] 123 (75,0)	158	5,1 [3,5; 7,4] 100 (63,3)	1,34 [1,03; 1,76] 0,031
Dyspnoe	164	3,9 [3,2; 5,6] 103 (62,8)	158	4,8 [2,9; 7,4] 90 (57,0)	1,03 [0,78; 1,37] 0,821
Schlaflosigkeit	164	6,6 [4,4; 12,2] 90 (54,9)	158	7,3 [4,0; 15,6] 76 (48,1)	1,03 [0,75; 1,39] 0,863
Appetitverlust	164	4,9 [3,8; 8,4] 97 (59,1)	158	4,3 [3,5; 6,1] 93 (58,9)	0,94 [0,70; 1,25] 0,661

Verstopfung	164	4,8 [3,7; 7,8] 102 (62,2)	158	5,7 [3,4; 7,6] 93 (58,9)	0,95 [0,72; 1,26] 0,744
Diarrhö	164	4,9 [3,7; 8,3] 100 (61,0)	158	6,0 [4,7; 9,3] 87 (55,1)	1,12 [0,84; 1,49] 0,432
<b>EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen) <sup>c,d</sup></b>					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	164	1,1 [1,0; 1,2] 139 (84,8)	158	1,9 [1,1; 1,9] 124 (78,5)	1,18 [0,92; 1,51] 0,205
Symptome im Brustbereich	164	17,4 [9,8; 24,8] 67 (40,9)	158	12,0 [8,2; n. e.] 60 (38,0)	0,96 [0,67; 1,37] 0,813
Symptome im Armbereich	164	4,6 [2,8; 5,6] 103 (62,8)	158	4,1 [2,8; 7,4] 93 (58,9)	0,99 [0,75; 1,31] 0,945
Belastung durch Haarausfall	Keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>				
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>c,f</sup></b>					
	161	2,8 [1,9; 3,7] 122 (75,8)	151	3,7 [2,8; 5,2] 102 (67,5)	1,07 [0,82; 1,40] 0,590

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

<b>EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) <sup>c,f</sup></b>					
globaler Gesundheitsstatus	164	2,9 [2,1; 3,7] 121 (73,8)	158	2,8 [2,4; 3,8] 104 (65,8)	1,00 [0,77; 1,31] 0,982
Rollenfunktion	164	2,8 [1,9; 3,7] 122 (74,4)	158	2,8 [2,4; 3,8] 119 (75,3)	0,91 [0,71; 1,18] 0,493
körperliche Funktion	164	3,1 [2,5; 4,4] 120 (73,2)	158	3,8 [3,1; 5,2] 116 (73,4)	0,97 [0,75; 1,25] 0,798
emotionale Funktion	164	6,5 [5,0; 9,5] 90 (54,9)	158	6,0 [3,8; 9,6] 86 (54,4)	0,91 [0,67; 1,22] 0,512
kognitive Funktion	164	3,0 [2,8; 3,9] 117 (71,3)	158	3,5 [2,8; 4,4] 108 (68,4)	0,96 [0,74; 1,26] 0,792

soziale Funktion	164	2,8 [2,1; 4,7] 120 (73,2)	158	2,9 [2,8; 3,8] 110 (69,6)	0,96 [0,74; 1,25] 0,793
<b>EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen) <sup>c,f</sup></b>					
Körperbild	164	n. e. 38 (23,2)	158	n. e. 29 (18,4)	1,19 [0,73; 1,93] 0,479
Zukunfts- perspektive	164	3,8 [2,7; 7,4] 93 (56,7)	158	4,7 [2,8; 14,3] 78 (49,4)	1,04 [0,77; 1,40] 0,777
sexuelle Aktivität	164	23,7 [14,7; n. e.] 56 (34,1)	158	n. e. [12,0; n. e.] 54 (34,2)	0,88 [0,60; 1,28] 0,495
Freude am Sex	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>				

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Unerwünschte Ereignisse (UEs, ergänzend dargestellt)</b>					
	185	k. A. 185 (100,0)	181	k. A. 177 (97,8)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	185	k. A. 43 (23,2)	181	k. A. 31 (17,1)	1,17 [0,74; 1,87] 0,501
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 - 4)</b>					
	185	k. A. 97 (52,4)	181	k. A. 73 (40,3)	1,20 [0,89; 1,63] 0,234
<b>Abbruch wegen UEs</b>					
	185	k. A. 37 (20,0)	181	k. A. 13 (7,2)	2,34 [1,24; 4,41] 0,007
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
immun- vermittelte UE	185	k. A. 107 (57,8)	181	k. A. 66 (36,5)	1,63 [1,20; 2,22]

					0,002
immun-vermittelte SUE	185	k. A. 3 (1,6)	181	k. A. 3 (1,7)	0,80 [0,16; 3,96] 0,778
Immun-vermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	185	k. A. 10 (5,4)	181	k. A. 7 (3,9)	1,20 [0,46; 3,17] 0,710
Untersuchungen (SOC, schwere UEs, CTCAE-Grad 3–4)	185	k. A. 26 (14,1)	181	k. A. 11 (6,1)	2,06 [1,02; 4,18] 0,041

<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>b</sup> Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; Datenschnitt vom 2.1.2019

<sup>c</sup> Ergebnisse für alle Patientinnen und Patienten, für die 1 Auswertung zu Studienbeginn und mindestens 1 Auswertung nach Studienbeginn vorlag.

<sup>d</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Ausgangswert

<sup>e</sup> unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf

<sup>f</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Ausgangswert

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HLT: High Level Term; HR = Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse, VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↓	Nachteil in der Symptomskala Schmerz
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	kein relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in Abbruch wegen UEs und in spezifischen UEs

Erläuterungen:

↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential

↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem

Verzerrungspotential  
↔: kein relevanter Unterschied  
∅: Es liegen keine Daten vor  
n.b.: nicht bewertbar

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativem Mammakarzinom (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

ca. 920 – 1110 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq® (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Februar 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Atezolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Mammakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Atezolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativem Mammakarzinom (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab	80.979,34 €
nab-Paclitaxel	29.203,98 €
Gesamt:	110.183,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
eine Anthrazyklin- oder Taxanhaltige - Therapie	2.081,55 € - 56.917,24 € <sup>2</sup>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Paclitaxel	230,54 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2	26	1.846 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3.159 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Doxorubicin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	5 - 11	405 € - 891 €
Doxorubicin (in Kombination mit	Zuschlag für die Herstellung einer	81 €	1	9 - 11	729 € - 891 €

<sup>2</sup> Die Kostenspanne ergibt sich aus der kostengünstigen Therapie Doxorubicin und der kostenintensiven Therapie liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid

Docetaxel oder mit Paclitaxel)	zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung				
Doxorubicin (in Kombination mit Cyclophosphamid)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	7 - 9	567 € - 729 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Doxorubicin pegyliert, liposomal	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13	1.053 €
Doxorubicin liposomal	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Epirubicin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	10 - 16	810 € - 1.296 €
Epirubicin (in Kombination mit Cyclophosphamid)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12 - 16	972 € - 1.296 €
Epirubicin (in Kombination mit Paclitaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	15 - 16	1.215 € - 1.296 €
Epirubicin (in Kombination mit Docetaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12 - 13	972 € - 1.053 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2.818,80 €

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. April 2020 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Atezolizumab  
(neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression  $\geq 1$  %)**

Vom 2. April 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. April 2020 (BAnz AT 28.05.2020 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Atezolizumab gemäß dem Beschluss vom 20. Juni 2019 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Atezolizumab**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. August 2019):

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 1$  % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativem Mammakarzinom (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 1$  % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativem Mammakarzinom (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 1$  % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

Studie IMpassion130:

Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel

Teilpopulation: Patientinnen, deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 1$  % der tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen.

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-81) und dem Addendum (A20-11), sofern nicht anders indiziert.

**Mortalität**

Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>	185	25,0 [19,6; 30,7] 94 (50,8)	184	18,0 [13,6; 20,1] 110 (59,8)	0,71 [0,54; 0,93] 0,013 + 7,0 Monate

**Morbidität****Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>b</sup>**

	149	7,5 [6,7; 9,2] 149 (80,5)	163	5,3 [3,8; 5,6] 163 (88,6)	0,63 [0,50; 0,80] < 0,0001 + 2,2 Monate
--	-----	---------------------------------	-----	---------------------------------	--

**Symptomatik****EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)<sup>c, d</sup>**

Fatigue	164	1,8 [1,1; 1,9] 142 (86,6)	158	1,9 [1,1; 2,7] 126 (79,7)	1,06 [0,83; 1,35] 0,613
Übelkeit und Erbrechen	164	3,8 [2,8; 6,0] 115 (70,1)	158	4,3 [2,8; 5,6] 102 (64,6)	1,01 [0,77; 1,33] 0,934
Schmerz	164	3,1 [2,0; 4,6] 123 (75,0)	158	5,1 [3,5; 7,4] 100 (63,3)	1,34 [1,03; 1,76] 0,031
Dyspnoe	164	3,9 [3,2; 5,6] 103 (62,8)	158	4,8 [2,9; 7,4] 90 (57,0)	1,03 [0,78; 1,37] 0,821
Schlaflosigkeit	164	6,6 [4,4; 12,2] 90 (54,9)	158	7,3 [4,0; 15,6] 76 (48,1)	1,03 [0,75; 1,39] 0,863
Appetitverlust	164	4,9 [3,8; 8,4] 97 (59,1)	158	4,3 [3,5; 6,1] 93 (58,9)	0,94 [0,70; 1,25] 0,661
Verstopfung	164	4,8 [3,7; 7,8] 102 (62,2)	158	5,7 [3,4; 7,6] 93 (58,9)	0,95 [0,72; 1,26] 0,744
Diarrhö	164	4,9 [3,7; 8,3] 100 (61,0)	158	6,0 [4,7; 9,3] 87 (55,1)	1,12 [0,84; 1,49] 0,432

**EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)<sup>c, d</sup>**

Nebenwirkungen der systemischen Therapie	164	1,1 [1,0; 1,2] 139 (84,8)	158	1,9 [1,1; 1,9] 124 (78,5)	1,18 [0,92; 1,51] 0,205
Symptome im Brustbereich	164	17,4 [9,8; 24,8] 67 (40,9)	158	12,0 [8,2; n. e.] 60 (38,0)	0,96 [0,67; 1,37] 0,813
Symptome im Armbereich	164	4,6 [2,8; 5,6] 103 (62,8)	158	4,1 [2,8; 7,4] 93 (58,9)	0,99 [0,75; 1,31] 0,945



Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Belastung durch Haarausfall	Keine verwertbaren Daten <sup>o</sup>				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>c, f</sup>					
	161	2,8 [1,9; 3,7] 122 (75,8)	151	3,7 [2,8; 5,2] 102 (67,5)	1,07 [0,82; 1,40] 0,590
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) <sup>c, f</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	164	2,9 [2,1; 3,7] 121 (73,8)	158	2,8 [2,4; 3,8] 104 (65,8)	1,00 [0,77; 1,31] 0,982
Rollenfunktion	164	2,8 [1,9; 3,7] 122 (74,4)	158	2,8 [2,4; 3,8] 119 (75,3)	0,91 [0,71; 1,18] 0,493
körperliche Funktion	164	3,1 [2,5; 4,4] 120 (73,2)	158	3,8 [3,1; 5,2] 116 (73,4)	0,97 [0,75; 1,25] 0,798
emotionale Funktion	164	6,5 [5,0; 9,5] 90 (54,9)	158	6,0 [3,8; 9,6] 86 (54,4)	0,91 [0,67; 1,22] 0,512
kognitive Funktion	164	3,0 [2,8; 3,9] 117 (71,3)	158	3,5 [2,8; 4,4] 108 (68,4)	0,96 [0,74; 1,26] 0,792
soziale Funktion	164	2,8 [2,1; 4,7] 120 (73,2)	158	2,9 [2,8; 3,8] 110 (69,6)	0,96 [0,74; 1,25] 0,793
EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen) <sup>c, f</sup>					
Körperbild	164	n. e. 38 (23,2)	158	n. e. 29 (18,4)	1,19 [0,73; 1,93] 0,479
Zukunftsperspektive	164	3,8 [2,7; 7,4] 93 (56,7)	158	4,7 [2,8; 14,3] 78 (49,4)	1,04 [0,77; 1,40] 0,777
sexuelle Aktivität	164	23,7 [14,7; n. e.] 56 (34,1)	158	n. e. [12,0; n. e.] 54 (34,2)	0,88 [0,60; 1,28] 0,495
Freude am Sex	keine verwertbaren Daten <sup>o</sup>				
Nebenwirkungen					
Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Unerwünschte Ereignisse (UEs, ergänzend dargestellt)					
	185	k. A. 185 (100,0)	181	k. A. 177 (97,8)	-



Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	185	k. A. 43 (23,2)	181	k. A. 31 (17,1)	1,17 [0,74; 1,87] 0,501
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 – 4)</b>					
	185	k. A. 97 (52,4)	181	k. A. 73 (40,3)	1,20 [0,89; 1,63] 0,234
<b>Abbruch wegen UEs</b>					
	185	k. A. 37 (20,0)	181	k. A. 13 (7,2)	2,34 [1,24; 4,41] 0,007
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
immunvermittelte UE	185	k. A. 107 (57,8)	181	k. A. 66 (36,5)	1,63 [1,20; 2,22] 0,002
immunvermittelte SUE	185	k. A. 3 (1,6)	181	k. A. 3 (1,7)	0,80 [0,16; 3,96] 0,778
Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3 – 4)	185	k. A. 10 (5,4)	181	k. A. 7 (3,9)	1,20 [0,46; 3,17] 0,710
Untersuchungen (SOC, schwere UEs, CTCAE-Grad 3 – 4)	185	k. A. 26 (14,1)	181	k. A. 11 (6,1)	2,06 [1,02; 4,18] 0,041

- a: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung  
b: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; Datenschnitt vom 2.1.2019  
c: Ergebnisse für alle Patientinnen und Patienten, für die 1 Auswertung zu Studienbeginn und mindestens 1 Auswertung nach Studienbeginn vorlag.  
d: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Ausgangswert  
e: unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf  
f: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Ausgangswert

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HLT: High Level Term; HR = Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse, VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↓	Nachteil in der Symptomskala Schmerz
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	kein relevanter Unterschied





Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in Abbruch wegen UEs und in spezifischen UEs

Erläuterungen:

- ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential
- ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential
- +/-: kein relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativem Mammakarzinom (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben  
ca. 920 bis 1 110 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq® (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Februar 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Atezolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Mammakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend den Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Atezolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativem Mammakarzinom (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab	80 979,34 €
nab-Paclitaxel	29 203,98 €
Gesamt:	110 183,32 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie	2 081,55 € – 56 917,24 € <sup>2</sup>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Paclitaxel	230,54 €

<sup>2</sup> Die Kostenspanne ergibt sich aus der kostengünstigen Therapie Doxorubicin und der kostenintensiven Therapie liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid.



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2	26	1 846 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3 159 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Doxorubicin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	5 – 11	405 € – 891 €
Doxorubicin (in Kombination mit Docetaxel oder mit Paclitaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	9 – 11	729 € – 891 €
Doxorubicin (in Kombination mit Cyclophosphamid)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	7 – 9	567 € – 729 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Doxorubicin pegyliert, liposomal	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13	1 053 €
Doxorubicin liposomal	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Epirubicin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	10 – 16	810 € – 1 296 €
Epirubicin (in Kombination mit Cyclophosphamid)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12 – 16	972 € – 1 296 €
Epirubicin (in Kombination mit Paclitaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	15 – 16	1 215 € – 1 296 €
Epirubicin (in Kombination mit Docetaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12 – 13	972 € – 1 053 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2 818,80 €



**II.**

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. April 2020 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

---

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. September 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Atezolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 12. März 2020 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, I



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ )

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Atezolizumab
- **Handelsname:** Tecentriq®
- **Therapeutisches Gebiet:** Mammakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-470)

#### Modul 1

(PDF 284,61 kB)

#### Modul 2

(PDF 876,39 kB)

#### Modul 3

(PDF 1,57 MB)

#### Modul 4

(PDF 5,04 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,47 MB)

#### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Atezolizumab (Tecentriq®)

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple- negativen Mammakarzinoms (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/493/>

02.01.2020 - Seite 1 von 4

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, I Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Stand der Information: Juli 2019

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2020 veröffentlicht:

#### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 477,87 kB)

### Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2020
  - Mündliche Anhörung: 10.02.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2020 **per E-Mail** an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 155,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Atezolizumab - 2019-10-01-D-470*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 10.02.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2020 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.10.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/493/>

02.01.2020 - Seite 3 von 4



Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, I

Verfahren vom 01.10.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.01.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.10.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.10.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 15.10.2019 (Verfahren nach § 35a SGB V begonnen)

**Letzte Änderungen | als RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.02.2020 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

### Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Atezolizumab

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	23.01.2020
Eisai GmbH	17.01.2020
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	23.01.2020
MSD SHARP & DOHME GMBH	22.01.2020
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	23.01.2020
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)	21.01.2020
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2020
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	23.01.2020
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	23.01.2020

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Roche Pharma AG</b>						
Marquardt, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hell, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Daniels-Trautner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lübker, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>MSD SHARP &amp; DOHME GMBH</b>						
Oehler, Fr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</b>						
Kurucz, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Zietze, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft</b>						
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie							
Lüftner Fr. Prof. Dr. med.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	23.01.2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab / Tecentriq® (D-470)
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nicht zutreffend.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.3 Z.19 bis S.5	<p><i>Brustkrebs betrifft zu einem geringen Anteil auch Männer. Daher werden im Folgenden die Termini Patient bzw. Patienten geschlechtsneutral verwendet.</i></p> <p><b>Zusammenfassung</b></p> <p>Die Zulassung für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativen Mammakarzinom (triple-negative breast cancer, TNBC), deren Tumoren eine Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-Expression <math>\geq 1\%</math> aufweisen und die noch keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, erfolgte basierend auf der Phase-III-Studie IMpassion130. Hierbei handelt es sich um die erste randomisierte klinische Prüfung der Immuntherapie mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab in dieser besonderen Patientenpopulation mit einem ausgesprochen hohen therapeutischen Bedarf.</p> <p>Der Komparator in der Studie war nab-Paclitaxel. Das IQWiG sieht nab-Paclitaxel nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) an, da es im Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist und keine hinreichende Vergleichbarkeit mit einem zugelassenen Taxan bestehe. Es nahm daher keine Bewertung der vorgelegten</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird jeweils auf die Kommentierung der spezifischen Aspekte verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienergebnisse vor.</p> <p>Nach Ansicht von der Roche Pharma AG (im Folgenden Roche) stellt nab-Paclitaxel durchaus eine adäquate Umsetzung der zVT dar, was im Folgenden dargestellt wird (siehe auch 3.1 in Modul 3 A). Die Ergebnisse der Studie IMpassion130 sind daher für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Insbesondere aufgrund der Verlängerung des Gesamtüberlebens um 7,0 Monate auf 25,0 Monate in dieser besonderen Patientenpopulation mit ausgesprochen hohem therapeutischem Bedarf ergibt sich für Roche ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p><b>Hoher therapeutischer Bedarf beim fortgeschrittenen TNBC</b></p> <p>Etwa 15 % der Brustkrebserkrankungen in Deutschland entfallen auf das triple-negative Mammakarzinom. [1] Patienten mit TNBC leiden an einer hochaggressiven Brustkrebserkrankung mit einer sehr ungünstigen Prognose. Sie erkranken in jüngerem Alter an Brustkrebs als Patienten mit anderen Brustkrebssubtypen. Trotz neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie entwickeln viele Patienten mit TNBC früh Rezidive ohne eine Chance auf Heilung. Beim Vorliegen von Fernmetastasen tritt häufig eine rasche Progression ein. [2, 3] Mit der bisherigen Standardchemotherapie in der Erstlinie liegt das mediane Gesamtüberleben dieser Patienten seit Jahren unverändert zwischen 10 und 19 Monaten. [4-9] Alle Versuche, dies zu verbessern, waren bisher gescheitert.</p>	



Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mit der Zulassung von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel steht nun erstmalig eine spezifische Therapie für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression <math>\geq 1\%</math> aufweisen, zur Verfügung. Für die Kombinationstherapie zeigte sich gegenüber einer alleinigen Chemotherapie mit nab-Paclitaxel in der IMpassion130 eine erhebliche und klinisch relevante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 7,0 Monate auf 25,0 Monate. Daher stellt diese Therapie einen neuen Standard in der vorliegenden Indikation dar, was sich auch in der raschen Aufnahme in relevante Therapieleitlinien widerspiegelt. [10, 11]</p> <p><b>Nab-Paclitaxel als adäquate Umsetzung der zVT</b></p> <p>In der IMpassion130 wurde nab-Paclitaxel als Kombinationspartner und Komparator eingesetzt, da gegenüber den Taxanen Paclitaxel und Docetaxel keine obligate Prämedikation mit Kortikosteroiden erforderlich ist. Dies war insbesondere für die erste klinische Prüfung in dieser Indikation von hoher Relevanz, um einen potentiell verzerrenden Effekt von Kortikosteroiden auf die Immuntherapie Atezolizumab zu vermeiden.</p> <p>Nab-Paclitaxel ist für die Erstlinientherapie nicht zugelassen, weist aber eine hinreichende Vergleichbarkeit mit dem therapeutischen Nutzen zugelassener Taxane auf und das in der Studie verwendete Dosierungsschema stellt eine hinreichende Annäherung an die</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zulassungskonforme Dosierung von nab-Paclitaxel dar. Zudem ist es von Leitlinienempfehlungen umfasst und eine relevante Therapieoption im deutschen Versorgungsalltag. [10-14] Unter Berücksichtigung der Gesamtschau der vorhandenen Evidenz sowie des Stellenwertes im Versorgungsalltag stellt nab-Paclitaxel aus Sicht von Roche eine adäquate Umsetzung der zVT dar.</p> <p><b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> Deshalb zieht Roche die Ergebnisse der IMpassion130 für die Gesamtschau zum Zusatznutzen für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel heran:</p> <p><u>Erheblicher Zusatznutzen beim Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisch relevante Verlängerung um 7,0 Monate auf 25,0 Monate</li> <li>• HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,93]; p = 0,0133</li> </ul> <p><u>Beträchtlicher Zusatznutzen beim progressionsfreien Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisch relevante Verlängerung um 2,5 Monate auf 7,5 Monate</li> <li>• HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,78]; p &lt; 0,0001</li> </ul>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:</p> <p>Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens Ergebnisse der Studie IMpassion 130 vorgelegt. In dieser wird Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber einer Monotherapie mit nab-Paclitaxel verglichen.</p> <p>nab-Paclitaxel ist in der zu bewertenden Therapiesituation nicht zugelassen. Um einen hinreichend vergleichbaren therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan zu belegen, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien im Dossier dargestellt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren wird nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneter Komparator für</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Beträchtlicher Zusatznutzen beim Tumoransprechen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objektive Ansprechrates <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Klinisch relevante höhere Gesamtansprechrates</li> <li>○ RR: 1,39 [1,14; 1,70]; p = 0,0014</li> </ul> </li> <li>• Dauer des objektiven Ansprechens <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Klinisch relevante Verlängerung um 3,0 Monate auf 8,5 Monate</li> <li>○ HR [95 %-KI]: 0,56 [0,39; 0,81]; p = 0,0017</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Trotz zusätzlicher Therapie mit Atezolizumab keine Verschlechterung der Symptomatik, des Gesundheitsstatus und der Lebensqualität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Effekt in der Symptomskala Schmerz (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,03; 1,76]; p = 0,0312) wird aus medizinischen und methodischen Gründen für ein Artefakt gehalten.</li> </ul> <p><u>Trotz zusätzlicher Therapie mit Atezolizumab insgesamt keine Verschlechterung der Verträglichkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für den Effekt beim Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 2,34 [1,24; 4,41]; p = 0,0068) zeigte sich ein breites Spektrum an Gründen für den Abbruch; kein unerwünschtes Ereignis erreichte für sich selbst statistische Signifikanz.</li> </ul>	<p>die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Hieraus können keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit von nab-Paclitaxel in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden.</p> <p>Bezüglich der Mortalität liegt ein statistisch signifikanter, deutlich positiver Effekt für Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel vor.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Atezolizumab + nab-Paclitaxel für den Endpunkt „Schmerz“. Aus den weiteren Endpunkten zur Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand liegen weder Vor- noch Nachteile vor.</p> <p>Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität.</p> <p>Innerhalb der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich vereinzelt Nachteile für Atezolizumab + nab-Paclitaxel hinsichtlich des Endpunktes „Abbruch wegen UEs“ und im Detail im Bereich der spezifischen UEs.</p> <p>Die Nachteile stellen den positiven Effekt auf das</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Gesamtschau zum Zusatznutzen</u></b> Vor dem Hintergrund der <b>Schwere der Erkrankung</b>, des <b>therapeutischen Bedarfs</b> sowie der nachhaltigen und sehr deutlichen <b>Verlängerung des Gesamtüberlebens</b> bei <b>aufrechterhaltener Lebensqualität</b> und insgesamt <b>guter Verträglichkeit</b> ergibt sich ein <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel.</p>	<p>Gesamtüberleben jedoch nicht in Frage. Aufgrund von verbleibenden, relevanten Unsicherheiten in Bezug auf den in der Studie IMpassion130 verwendeten Komparator nab-Paclitaxel kann der festgestellte Zusatznutzen in seinem Ausmaß nicht quantifiziert werden.  In der Gesamtschau liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p>
S.3 Z.19 bis S.5	<p><b>Nab-Paclitaxel als adäquate Umsetzung der zVT für den Nachweis eines beträchtlichen Zusatznutzens</b></p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u> Das IQWiG sieht für die Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Nab-Paclitaxel könne nicht als zVT herangezogen werden aufgrund der fehlenden Zulassung im Anwendungsgebiet und der fehlenden Eignung der vom pU vorgelegten Studien für den Nachweis der Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel gegenüber einem zugelassenen Taxan. Daher seien die Studie IMpassion130 und die dazu vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel abzuleiten. Eine Bewertung der Ergebnisse der von Roche vorgelegten Studie IMpassion130 wurde daher nicht vorgenommen.</p>	<p>Da das Anwendungsgebiet sich auf den dreifach-negativen Rezeptorstatus bezieht, werden keine endokrinen Therapien sowie Therapien, die ausschließlich bei HER2-positivem Brustkrebs angezeigt sind, berücksichtigt.</p> <p>Die Evidenz für Therapieoptionen im Anwendungsgebiet bezieht sich nur zum Teil explizit auf die Patientenpopulation mit nachgewiesenem dreifach-negativen Brustkrebs. Auch in den Therapieempfehlungen der Leitlinien wird das Merkmal „dreifach-negativer Brustkrebs“ überwiegend nicht explizit adressiert, eine entsprechende Differenzierung ergibt sich jedoch aufgrund distinkter Empfehlungen für Patientinnen mit HER2-positivem bzw. Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs.</p> <p>Demnach stellt die zytotoxische Chemotherapie den Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten oder nicht</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</u></p> <p>Nab-Paclitaxel ist für die Erstlinientherapie nicht zugelassen, weist aber eine hinreichende Vergleichbarkeit mit dem therapeutischen Nutzen zugelassener Taxane auf und das in der Studie verwendete Dosierungsschema stellt eine hinreichende Annäherung an die zulassungskonforme Dosierung von nab-Paclitaxel dar.</p> <p>Das ergibt sich aus dem therapeutischen Bedarf, dem Stellenwert von nab-Paclitaxel als Erstlinienoption und seiner Anwendung im klinischen Alltag, was im Folgenden näher ausgeführt wird.</p> <p><b>Chemoimmuntherapie bei TNBC - Proof of Principle</b></p> <p>Neue molekulare Erkenntnisse zeigen auch beim TNBC ein Bild immunologisch aktiver Signalwege. Das bietet ganz neue Ansatzpunkte für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC, die bisher vom Fortschritt in der onkologischen Therapie nicht profitiert haben und zudem eine ganz besonders schlechte Prognose aufweisen.</p> <p>Mit der Studie IMpassion130 sollte der Nachweis für das Wirksamkeitsprinzip der über den Angriff auf PD-L1 vermittelten Immuntherapie beim fortgeschrittenen TNBC geführt werden und sauber gezeigt werden, welchen Effekt die Immuntherapie mit Atezolizumab über die bisherige Standardtherapie hinaus erzielt.</p> <p>Chemotherapien mit Taxanen oder Anthrazyklinen stellen alternative Standardoptionen für die Erstlinientherapie von</p>	<p>resezierbaren lokal fortgeschrittenen dreifach-negativen Brustkrebs dar. Auf Basis von Empfehlungen in den Leitlinien soll die Chemotherapie ein Anthrazyklin oder ein Taxan enthalten. Dabei stellt sowohl die Monotherapie mit einem Anthrazyklin oder einem Taxan als auch die Kombinationstherapie eine etablierte Behandlungsoption dar. Unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen kommen demnach als Monotherapien Doxorubicin, Doxorubicin liposomal, Epirubicin und Docetaxel, sowie Paclitaxel in Betracht.</p> <p>Die Kombinationstherapie besteht vorwiegend aus der Kombination verschiedener Chemotherapien, darunter ein Anthrazyklin oder ein Taxan oder beide in Kombination. In Frage kommende Kombinationstherapien gemäß Evidenz und Zulassung sind Paclitaxel in Kombination mit einem Anthrazyklin (Epirubicin + Paclitaxel) sowie in Kombination mit Gemcitabin, Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin sowie in Kombination mit Capecitabin, Doxorubicin (auch liposomal) + Cyclophosphamid, Epirubicin + Cyclophosphamid, Epirubicin + Docetaxel sowie Epirubicin + Paclitaxel.</p> <p>Die Kombinationschemotherapie weist stärkere Effekte auf, ist aber auch mit stärkeren Nebenwirkungen belastet. Sie kann</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit TNBC dar, wobei die in der Regel durchgeführte Anthrazyklinvorbehandlung im frühen Stadium die Therapie mit Anthrazyklinen im fortgeschrittenen Stadium limitiert und nur bis zum Erreichen der kumulativen Maximaldosis erlaubt. [10-16] Die Taxane Paclitaxel und Docetaxel werden in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Mammakarzinom in der klinischen Praxis unabhängig von einer Anthrazyklinvorbehandlung eingesetzt. Ihr Einsatz erfordert jedoch die Anwendung von Lösungsvermittlern und - zur Vermeidung von Hypersensitivitätsreaktionen auf diese - eine obligate Prämedikation mit Kortikosteroiden. [17, 18] Dabei besteht das Risiko, dass durch die immunsuppressive Wirkung der Kortikosteroide die immunmodulatorische Wirkung von Antikörpern gegen PD-L1 abgeschwächt wird. Hinweise auf diesen Effekt wurden z.B. für die Immuntherapie von Patienten mit NSCLC berichtet. [19] Es ist bisher unklar, inwiefern eine Prämedikation mit Kortikosteroiden die Wirkung der Immuntherapie mit Antikörpern gegen PD-L1 bei Patienten mit TNBC beeinflusst.</p> <p>Daher wurde für die <b>erste</b> klinische Prüfung von Atezolizumab in einer randomisierten Phase-III-Studie zur Behandlung von Patienten mit TNBC das Taxan nab-Paclitaxel als Kombinationspartner und Komparator ausgewählt. Aufgrund der deutlich verbesserten Löslichkeit von nab-Paclitaxel gegenüber konventionellen Taxan-Formulierungen kann auf den Einsatz von Lösungsvermittlern und folglich auf eine Prämedikation mit</p>	<p>z.B. bei raschem Tumorwachstum oder starken Beschwerden angezeigt sein. Neben weiteren Chemotherapien kommt auch die Kombination mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab in Betracht. Dabei stellt Bevacizumab aufgrund der Evidenzlage eine mögliche, aber keine regelhafte Therapieoption dar.</p> <p>Eine nicht-medikamentöse Therapie (Strahlentherapie) kommt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in vorliegender Therapiesituation in Betracht.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Der Wirkstoff nab-Paclitaxel aus der Wirkstoffklasse der Taxane ist nicht zugelassen zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms. Um nachzuweisen, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien in</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kortikosteroiden verzichtet werden. [20] Im direkten Vergleich zur Therapie mit nab-Paclitaxel lässt sich deshalb der Effekt der zusätzlichen Therapie mit Atezolizumab hinsichtlich Effektivität und vor allem hinsichtlich Sicherheit ohne einen potentiell verzerrenden Einfluss von Kortikosteroiden genau beschreiben.</p> <p><b><i>Nab-Paclitaxel als Erstlinienoption für TNBC im klinischen Alltag</i></b></p> <p>Formale Nicht-Unterlegenheitsstudien zu nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel oder vs. Docetaxel gibt es nicht. Die im Dossier angeführten randomisierten Studien repräsentieren die vorliegende Evidenz zur Erstlinientherapie mit nab-Paclitaxel. Im Wissen um die Limitationen der einzelnen Studien leiten die Therapeuten daraus eine hinreichende Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel mit den Taxanen Paclitaxel und Docetaxel ab. Nab-Paclitaxel ist neben den Taxanen Paclitaxel und Docetaxel von den Empfehlungen nationaler und internationaler Leitlinien umfasst. [10-14] Deutsche Versorgungsdaten belegen zudem, dass nab-Paclitaxel im klinischen Alltag in relevantem Ausmaß eingesetzt wird. [21, 22] Die Monotherapie mit nab-Paclitaxel ist, trotz der Limitationen einzelner Studien, für behandelnde Ärzte eine regelhafte Therapieoption für die Erstlinientherapie von Patienten mit TNBC im klinischen Alltag.</p> <p>Diese Ableitung von Therapieentscheidungen aus vorliegender Evidenz entspricht der üblichen ärztlichen Therapiepraxis im</p>	<p>seinem Dossier dargelegt. Es handelt sich hierbei zum einen um die Studien von Luhn 2019 (Flatiron Health Datenbank), Gradishar 2005 (Studie CA0120-0) und Rugo 2015. Darüber hinaus wurden die Studien von Gianni 2018, Untch 2016, Schneeweiß 2018, Gradishar 2009, Gradishar 2012 und die Metaanalyse von Miles 2013 dargestellt.</p> <p>Von diesen eingereichten Studien erscheinen aus Sicht des G-BA insbesondere die Publikationen von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 geeignet. Diesen liegt eine Phase II-Studie zugrunde, in welche Patientinnen mit zuvor unbehandeltem metastasierenden Brustkrebs in die Studienarme 1. nab-Paclitaxel 300mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) dreiwöchentlich, 2. nab-Paclitaxel 100mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich, 3. nab-Paclitaxel 150mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich sowie 4. Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> KOF dreiwöchentlich randomisiert wurden. Aus der Publikation Gradishar 2009 sind Ergebnisse zum Therapieansprechen (Progressionsfreies Überleben und Overall Response Rate) zu entnehmen. Daten zum Gesamtüberleben lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor, diese wurden innerhalb der Publikation aus dem Jahr 2012 dargestellt.</p> <p>Wenngleich die statistische Aussagekraft dieser Phase II-</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.17 Z.22 bis 26	<p>klinischen Alltag, die auf einer integrativen Gesamtschau einer Vielzahl von Ergebnissen basiert.</p> <p><b><i>Nab-Paclitaxel Dosierung</i></b></p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG führt weiterhin an, dass die in der Studie IMpassion130 eingesetzte Dosierung weder der in der nationalen Versorgungsleitlinie empfohlenen Dosierung noch der gemäß Fachinformation zugelassenen Dosierung entspreche.</p> <p><u>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</u></p> <p>In der Studie IMpassion130 wird nab-Paclitaxel in einem Dosierungsschema eingesetzt, das von dem zugelassenen abweicht: 100 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus (qw3/4) gegenüber 260 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus. [20]</p> <p>Die Gabe von nab-Paclitaxel in der zugelassenen 3-wöchentlichen Frequenz ist in der Versorgungsrealität nur bei 5 % der Patienten anzutreffen. Nab-Paclitaxel wird in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs mehrheitlich in einer prinzipiell wöchentlichen Verabreichungslogik eingesetzt (91 %). In der Regel wird dabei</p>	<p>Studie begrenzt ist, und auch die Autoren darauf hinweisen, dass die Ergebnisse in einer Phase III-Studie zu bestätigen seien, erachtet der G-BA die Studie im Sinne einer best verfügbaren Evidenz als hinreichend geeignet, um für eine Beurteilung der Vergleichbarkeit im therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet von Atezolizumab zugelassenen Taxan, hier Docetaxel, herangezogen werden zu können. Diese Beurteilung erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die Studie IMpassion 130 mit nab-Paclitaxel als Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel geeignet sein kann.</p> <p>Darüber hinaus werden für diese Beurteilung die Stellungnahmen seitens klinischer Experten im vorliegenden Verfahren zu dieser Fragestellung herangezogen. Diese weisen insgesamt auf die Relevanz von nab-Paclitaxel in der vorliegenden Therapiesituation hin. Dies spiegelt sich auch in aktuellen Leitlinien wider, darunter auch der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), in welchen nab-Paclitaxel entweder explizit empfohlen wird oder aber von einer Empfehlung zu einer Taxantherapie umfasst wird.</p>



Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.8 Tab 5	<p>eine Pause nach 3 Wochen konsekutiver Gabe eingelegt (48 %; qw3/4). Seltener erfolgt eine durchgängige wöchentliche Gabe (33 %; qw) oder eine Pause nach 2 Wochen konsekutiver Gabe (10 %; qw2/3). Die in der IMpassion130 gewählte Dosierungsfrequenz entspricht der in der deutschen Versorgungsrealität aktuell am häufigsten angewandten. [21]</p> <p>In der von Gradishar et al. publizierten randomisierten Phase-II-Studie zeigte nab-Paclitaxel in der Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> einen hinreichend vergleichbaren therapeutischen Nutzen wie die Therapie mit Docetaxel. [23, 24]</p> <p>Die Kombination von Atezolizumab mit nab-Paclitaxel ist zunächst im Rahmen einer Phase-Ib-Studie (GP28328) bei Patienten mit soliden Tumoren, darunter auch TNBC in Erstlinienbehandlung, untersucht worden. Nab-Paclitaxel wurde dabei in der Dosierung von 125 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Bei den 33 Patienten mit TNBC traten bei 73 % UE Grad 3-4 und bei 46 % Grad 3-4 Neutropenien bzw. eine erniedrigte Neutrophilenzahl. Als Konsequenz wurde für die bewertungsrelevante Phase-III-Studie IMpassion130 nab-Paclitaxel in der von Gradishar untersuchten Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> eingesetzt. [25]</p> <p>Für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Mammakarzinom liegen zu der in der vom IQWiG angeführten Dosierung von 125 mg/m<sup>2</sup> keine Ergebnisse aus randomisierten</p>	<p>Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die Studie IMpassion 130 mit nab-Paclitaxel als Komparator hinreichend geeignet ist, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vornehmen zu können. Angesichts vorhandener Alternativen sieht der G-BA die Wahl von nab-Paclitaxel als Komparator für die Studie IMpassion 130 jedoch kritisch und den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn aus dieser Studie limitiert. Es ist anhand entsprechender Einwände und Angaben in den Stellungnahmen festzustellen, dass eine Behandlung mit nab-Paclitaxel nur bedingt die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie IMpassion 130 regelhaft verwendeten Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich nab-Paclitaxel.</p> <p>In Bezug auf die Dosierung von nab-Paclitaxel wird in Leitlinien vorwiegend auf eine Dosierung von 125 mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich an den Tagen 1,8 und 15 eines 28 Tageszyklus abgestellt. Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde die in der IMpassion130-Studie angewandte Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch auch eine reduzierte Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> akzeptabel sein. In</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.10 bis S.16 Z.16	<p>Studien vor.</p> <p>Die Dosisintensität für das im Vergleichsarm der Studie IMpassion130 eingesetzte nab-Paclitaxel-Regime liegt mit 75 mg/m<sup>2</sup>/Woche bei 86 % der Dosisintensität des in der Zulassung benannten 3-wöchigen Regimes. [20] Roche betrachtet die im Vergleichsarm der Studie IMpassion130 eingesetzte Dosierung daher als eine hinreichende Annäherung an die zulassungskonforme Dosierung von nab-Paclitaxel.</p> <p>Dass die Patienten im Vergleichsarm mit nab-Paclitaxel in der Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> eine adäquate Therapie erhalten haben, zeigt der deskriptive Vergleich mit den Ergebnissen der mit Standard-Erstlinientherapien behandelten TNBC-Patienten in der Metaanalyse von Miles et al. [4] Sowohl für das mediane progressionsfreie Überleben (5,0 vs. 5,4 Monate) als auch für das mediane Gesamtüberleben (18,0 vs. 17,5 Monate) zeigten sich nahezu identische Ergebnisse.</p> <p><b>Angeführte Limitationen der Studien zum therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel</b></p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG benennt eine Reihe von Limitationen, aufgrund derer die im Dossier angeführten Studien zu nab-Paclitaxel jeweils nicht geeignet seien, eine hinreichende Vergleichbarkeit des</p>	<p>die vorliegende Studie wurden jedoch überwiegend Patienten, welche sich zu Studienbeginn in einem gemäß ECOG-Performance Status guten Allgemeinzustand befanden, eingeschlossen.</p> <p>Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender, relevanter Unsicherheiten rechtfertigt, nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneten Komparator für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzen-bewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte nab-Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist,</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.7 Z.22 bis 26 und S.15 Z.8 bis 13	<p>therapeutischen Nutzens von nab-Paclitaxel mit einem im Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan zu zeigen.</p> <p><u>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</u></p> <p>Auf einige der Limitationen, die das IQWiG im Zusammenhang mit der Beurteilung der angeführten Studien mit nab-Paclitaxel benannt hat, wird im Folgenden näher eingegangen.</p> <p>1. Das IQWiG verweist in seiner Bewertung auf die fehlende Zulassung von nab-Paclitaxel und in Bezug auf die Rücknahme des Zulassungsantrags durch den Hersteller auf ein numerisch kürzeres Gesamtüberleben unter nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel.</p> <p>In der pivotalen Phase-III-Studie für nab-Paclitaxel wurden nab-Paclitaxel und Paclitaxel in der Therapie von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs verglichen. [20, 26] Die Studie zeigte für alle Patienten, unabhängig von der Therapielinie, einen Vorteil von nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel für den primären Studienendpunkt Gesamtansprechrates (Overall Response Rate [95 %-KI]: 33 % [27,1; 39,3] vs. 19 % [13,6; 23,8]; p = 0,001).</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigte sich für Patienten ab der Zweitlinientherapie (n = 268, 59 %) ein signifikanter Vorteil (56,4</p>	<p>können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.4 Z.16 bis 17 und S.14 Z.10 bis 24 und S.16 Z.3 bis 8	<p>(95 %-KI [45,1, 76,9]) vs. 46,7 (95 %-KI [39,0, 55,3]) Wochen, HR = 0,726, p = 0,020).</p> <p>Für die Erstlinienpatienten (n = 186, 41 %) wurde kein signifikanter Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben gezeigt. Das mediane Gesamtüberleben mit nab-Paclitaxel betrug 71,0 vs. 77,9 Wochen mit Paclitaxel (HR 1,215, p = 0,264). Ein Nachteil für nab-Paclitaxel wurde nicht gezeigt. [27] Die Studie war als Überlegenheitsstudie von nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel geplant. Diese Überlegenheit wurde genau wie eine Unterlegenheit nicht bewiesen.</p> <p>2. Das IQWiG führt die von der Zulassung abweichende Anwendung von Paclitaxel und Docetaxel als einen Grund dafür an, dass die Daten aus den vorgelegten Studien nicht ausreichen, um die Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel zu Paclitaxel oder Docetaxel zu zeigen. Dabei wird zum einen die Anthrazyklinvorbehandlung als Voraussetzung für deren Anwendung benannt, die Zulassung von Docetaxel als Monotherapie in der Erstlinie verneint und auf die von der Zulassung abweichende wöchentliche Dosierung von Paclitaxel in einer Studie verwiesen.</p> <p>Der Indikationstext für Docetaxel schließt seine Anwendung als Monotherapie in der Erstlinie nicht aus. Das zeigt z.B. der folgende</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.10 bis 12 Tab 6	<p>Auszug aus dem Anwendungsgebiet für Docetaxel Ribosepharm: „Die Docetaxel Ribosepharm-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben.“ [28] Der Zeitpunkt der vorausgegangenen Chemotherapie wird nicht spezifiziert, so dass auch eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie vorausgegangen sein kann.</p> <p>Viel entscheidender ist aus Sicht von Roche allerdings, dass sich der Stand der medizinischen Erkenntnis und die klinische Praxis seit der Zulassung der Taxane erheblich geändert hat. Die Monotherapie mit Taxanen ist heute unabhängig von einer Anthrazyklinvorbehandlung Standardoption für die Erstlinientherapie beim metastasierten Mammakarzinom. [10-14] Genauso werden Paclitaxel und nab-Paclitaxel heute vorwiegend in wöchentlichen Dosierungsschemata angewandt. [21]</p> <p>3. Das IQWiG verweist darauf, dass mit Ausnahme der Studie von Luhn et al. keine Ergebnisse für die Therapie von Patienten mit TNBC gezeigt werden.</p> <p>Die oben diskutierten randomisierten kontrollierten Studien zeigen keine Ergebnisse spezifisch für Patienten mit TNBC in der</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S.14 Z.5 bis 9</p> <p>S.16 Z.9 bis 16</p>	<p>Erstlinientherapie. Diese Patienten waren aber jeweils Teil des Studienkollektivs. Die gleiche Evidenzsituation liegt im Übrigen auch bei den Taxanen Paclitaxel und Docetaxel sowie den Anthrazyklinen vor.</p> <p>4. Das IQWiG führt an, dass die Therapie mit nab-Paclitaxel in der Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> in der Kohortenstudie von Luhn et al. [29] ein wöchentliches Regime sei, das nicht dem in der Studie IMpassion130 angewandten mit Applikation an den Tagen 1, 8 und 15 und Pause an Tag 21 (genannt qw3/4) entspräche.</p> <p>Tatsächlich subsummiert der Begriff wöchentlich eine Reihe von Taxanregimen. Die Anwendung qw3/4 ist davon umfasst. Aufgrund der medianen Dosisintensität (312,54 mg/m<sup>2</sup>/Monat) und der Anzahl der applizierten Zyklen (3,3/30 Tage) in der Luhn-Studie lässt sich ableiten, dass alle 81 Patienten, die mit 100 mg/m<sup>2</sup> behandelt wurden, dieses wie die Patienten in der Studie IMpassion130 nach dem wöchentlichen qw3/4-Schema erhielten. [30]</p> <p>5. Das IQWiG führt an, dass die Metaanalyse von Miles 2013 nicht für die Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel gegenüber einem im Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan herangezogen werden könne und verweist auf die fehlende Zulassung von Docetaxel</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowie darauf, dass Capecitabin nicht von der zVT umfasst sei.</p> <p>Der deskriptive Vergleich der Ergebnisse des Vergleichsarms der Studie IMpassion130 mit den Ergebnissen der Metaanalyse von Miles diene im Nutzendossier als Überprüfung dafür, ob der therapeutische Nutzen des nab-Paclitaxel-Regimes im Vergleichsarm dem von Erstlinienstandards für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC entsprach. Sowohl die Monotherapie mit Docetaxel als auch die mit Capecitabin zählen zu den Standardoptionen für die Erstlinientherapie in der klinischen Versorgung. [10-14]</p> <p><b><u>Gesamtfazit</u></b></p> <p>Um einen potentiell verzerrenden Effekt einer obligaten Prämedikation mit Kortikosteroiden auf die Immuntherapie mit Atezolizumab zu vermeiden, wurde in der Studie IMpassion130 nab-Paclitaxel als Kombinationspartner und Komparator eingesetzt.</p> <p>Nab-Paclitaxel ist für die Erstlinientherapie nicht zugelassen, weist aber eine hinreichende Vergleichbarkeit mit dem therapeutischen Nutzen zugelassener Taxane auf und das in der Studie verwendete Dosierungsschema stellt eine hinreichende Annäherung an die zulassungskonforme Dosierung von nab-Paclitaxel dar. Zudem ist es von Leitlinienempfehlungen umfasst und eine relevante</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieoption im deutschen Versorgungsalltag. Unter Berücksichtigung der Gesamtschau der vorhandenen Evidenz sowie dem Stellenwert im Versorgungsalltag stellt nab-Paclitaxel eine adäquate Umsetzung der zVT dar.</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b></p> <p>Unter Beachtung der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt der Vergleichsarm der Studie IMpassion130 eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Die Studie IMpassion130 ist daher als relevante Studie für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich vor dem <b>Hintergrund der Schwere der Erkrankung</b>, des <b>therapeutischen Bedarfs</b> sowie der nachhaltigen und sehr deutlichen <b>Verlängerung des Gesamtüberlebens</b> bei <b>aufrechterhaltener Lebensqualität</b> und insgesamt <b>guter Verträglichkeit</b> ein <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel.</p>	



Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.28 Z.10 bis 21	<p><b>Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</b></p> <p>Das IQWiG kommentiert die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an mehreren Stellen. Es wird zunächst auf einen spezifischen Parameter des Modells eingegangen und anschließend eine allgemeine Bewertung vorgenommen.</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u>  <i>„Zu Schritt 2) Unterschätzung der oberen Grenze: potenziell zu niedriger Anteilswert für die Erstdiagnose im Stadium IIIC bis IV</i></p> <p>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 ICD10-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.“</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Jedoch ist insgesamt von einer Unterschätzung auszugehen, welche zum einen auf einer fehlenden Berücksichtigung von Patienten mit Erstdiagnose im bzw. Progression ins Stadium IIIC vor 2019 beruht. Des Weiteren ist eine Unterschätzung der Obergrenze aufgrund des potenziell zu niedrigen Anteilswertes für die Erstdiagnose im Stadium IIIC bis IV anzunehmen. Unsicherheiten bestehen in Bezug auf den Anteilswert für TNBC (Untergrenze) und auf den Anteilswert für die PD-L1-Expression <math>\geq 1</math> %.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.27 Z.32 bis 36	<p><u>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</u></p> <p>In der für das Dossier verwendeten Auswertung des Krebsregisters Bayern sind die Patienten mit Carcinoma in situ im Rahmen des UICC Stadium 0 erfasst. Bei Herausrechnung dieser Patienten würde der Anteil Patienten im UICC Stadium IIIC und IV um 1 % auf 12,3 % steigen. Dies würde eine Abweichung von 16 GKV-Patienten insgesamt bedeuten, was 1,7 % der Gesamtsumme entspricht. Dieser Schritt der Berechnung betrifft nur den plausibelsten Wert und die Obergrenze.</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b></p> <p><b>§ 1</b> Bei dem potenziell zu niedrigen Anteilswert für die Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IIIC bis IV handelt es sich nur um eine sehr geringe mögliche Abweichung. Somit liegt insgesamt keine relevante Unterschätzung der oberen Grenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor.</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p>„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</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unsicherheiten, jedoch wird insgesamt davon ausgegangen, dass sie die Unterschätzung nicht aufwiegen. Die maßgeblichen Gründe für Unterschätzungen und Unsicherheiten werden im Folgenden dargestellt.“</p> <p><u>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</u></p> <p>Für das epidemiologische Modell zur Berechnung der Populationsgröße wurden zwei Annahmen getroffen, die insgesamt zu einer Überschätzung der tatsächlichen Größe der Patientenpopulation führen (siehe Modul 3.2.3 in Modul 3 A). Zum einen wurde die Testrate der PD-L1-Expression auf 100 % gesetzt und zum anderen wurde angenommen, dass alle Patienten eine Erstlinientherapie erhalten. Beides ist in der Realität nicht der Fall.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Im Rahmen des epidemiologischen Modells führen einige Parameter zu einer leichten Unterschätzung, wohingegen andere Parameter zu einer deutlichen Überschätzung führen. In der Gesamtschau über die Größenordnungen der Über- und Unterschätzungen hinweg, insbesondere basierend auf den Parametern Testrate und Erhalt einer Erstlinientherapie, stellt die Populationsgröße eine Überschätzung dar. Die angegebenen Werte des epidemiologischen Modells stellen somit eine plausible</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Größenordnung dar und sind für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation heranzuziehen.	

## Literaturverzeichnis

1. Abramson, V. G., Lehmann, B. D., Ballinger, T. J., Pietenpol, J. A. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer* 2015; 121(1): 8-16.
2. Dent, R., Trudeau, M., Pritchard, K. I., Hanna, W. M., Kahn, H. K. et al. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clinical Cancer Research* 2007; 13(15): 4429-4434.
3. Sharma, P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *The oncologist* 2016; 21(9): 1050-62.
4. Miles, D. W., Diéras, V., Cortés, J., Duenne, A. A., Yi, J. et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2013; 24(11): 2773-80.
5. Bonotto, M., Gerratana, L., Poletto, E., Driol, P., Giangreco, M. et al. Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario. *The oncologist* 2014; 19(6): 608-15.
6. Gobbini, E., Ezzalfani, M., Dieras, V., Bachelot, T., Brain, E. et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2018; 96: 17-24.
7. Kassam, F., Enright, K., Dent, R., Dranitsaris, G., Myers, J. et al. Survival Outcomes for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Implications for Clinical Practice and Trial Design. *Clinical Breast Cancer* 2009; 9(1): 29-33.
8. Li, X., Yang, J., Peng, L., Sahin, A. A., Huo, L. et al. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2017; 161(2): 279-287.
9. Yardley, D. A., Coleman, R., Conte, P., Cortes, J., Brufsky, A. et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2018; 29(8): 1763-1770.
10. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [online]. Stand: 18.03.2019. URL: [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2019.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf) [Zugriff: 21.01.2020]. 2019.

11. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 1.2020 [online]. Stand: 15.01.2020. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) [Zugriff: 17.01.2020]. 2020.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. Stand: 01.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/pdf/index.pdf> [Zugriff: 21.01.2020]. 2018.
13. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.2 - August 2019. AWMF-Register-Nummer: 032-045OL [online]. Stand: 08.2019. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.2/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.2/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.2.pdf) [Zugriff: 21.01.2020]. 2019.
14. Cardoso, F., Senkus, E., Costa, A., Papadopoulos, E., Aapro, M. et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2018; 29(8): 1634-1657.
15. Bendalis GmbH. Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 21.01.2020]. 2014.
16. onkovis GmbH. Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 21.01.2020]. 2014.
17. Haemato Pharm AG. Paclitaxel HAEMATO: Fachinformation [online]. Stand: 03.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 21.01.2020]. 2013.
18. Aventis Pharma S.A. TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml: Fachinformation [online]. Stand: 11.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 21.01.2020]. 2019.
19. Arbour, K. C., Mezquita, L., Long, N., Rizvi, H., Auclin, E. et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2018; 36(28): 2872-2878.
20. Celgene Europe BV. Abraxane® 5 mg/ml: Fachinformation [online]. Stand: 11.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 21.01.2020]. 2019.
21. Medizinische Marktforschung Dortmund GmbH (MMF). Therapie Monitor Mammakarzinom Wellen Q2/2017, Q4/2017, Q2/2018 und Q4/2018. 2018.

22. Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg. Anwendung von Chemotherapie bei Patienten mit HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs - Zusammenfassung der Ergebnisse aus dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (Auswertung 11/2018, Version vom 06.12.2018). Stand: 12.2018. 2018.
23. Gradishar, W. J., Krasnojon, D., Cheporov, S., Makhson, A. N., Manikhas, G. M. et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(22): 3611-9.
24. Gradishar, W. J., Krasnojon, D., Cheporov, S., Makhson, A. N., Manikhas, G. M. et al. Phase II Trial of *Nab*-Paclitaxel Compared With Docetaxel as First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer: Final Analysis of Overall Survival. *Clinical Breast Cancer* 2012; 12(5): 313-321.
25. Adams, S., Diamond, J. R., Hamilton, E., et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with 2-year survival follow-up: A phase 1b clinical trial. *JAMA Oncology* 2018.
26. Gradishar, W. J., Tjulandin, S., Davidson, N., Shaw, H., Desai, N. et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(31): 7794-803.
27. European Medicines Agency (EMA). Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information Abraxane® [online]. Stand: 18.11.2019. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abraxane-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abraxane-epar-product-information_de.pdf) [Zugriff: 17.01.2020]. 2019.
28. Hikma Farmacêutica. Docetaxel Ribosepharm 20 mg/1 ml, - 80 mg/4 ml, - 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 21.01.2020]. 2019.
29. Luhn, P., Chui, S. Y., Hsieh, A. F., Yi, J., Mecke, A. et al. Comparative effectiveness of first-line nab-paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in triple-negative breast cancer. *Journal of Comparative Effectiveness Research* 2019.
30. Genentech. Auszug aus CSR der Studie GO40111: COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF NAB-PACLITAXEL MONOTHERAPY VERSUS PACLITAXEL MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH FIRST-LINE METASTATIC TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER. Stand: 22.01.2020. 2020.

## 5.2 Stellungnahme Eisai GmbH

Datum	17.01.2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab/Tecentriq® Verfahrensnummer 2019-10-01-D-470
Stellungnahme von	<i>Eisai GmbH</i>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der nicht-taxan-basierte Inhibitor der Mikrotubuli-Dynamik Halaven® (Wirkstoff Eribulin) in Deutschland.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Halaven® umfasst u.a.:</p> <p>„HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.“ (Eisai GmbH 2019)</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Tecentriq® (Wirkstoff Atezolizumab) als neu zugelassenem Arzneimittel zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>In seinem Bericht Nr. 860 zu Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel verzichtet das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gesundheitswesen (IQWiG) auf eine Bewertung der vom Hersteller im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130. Das IQWiG begründet dies mit der fehlenden Umsetzung der durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>Wie dem IQWiG Bericht auf S.6 zu entnehmen ist, hat der G-BA als ZVT eine anthrazyklin- und/oder taxanhaltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel festgelegt. In der vom Hersteller für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie IMpassion130 wurde Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel (Atezolizumab + nab-Paclitaxel) mit Placebo in Kombination mit nab-Paclitaxel (Placebo + nab-Paclitaxel) verglichen. Das IQWiG weist darauf hin, dass nab-Paclitaxel nicht für das der Nutzenbewertung zugrunde liegende Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie zugelassen ist. Um aufzuzeigen, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit dem im Anwendungsgebiet zugelassenen Paclitaxel ist, hat der Hersteller im Dossier verschiedene Studien vorgelegt. Diese Studien wertet das IQWiG jedoch als nicht ausreichend, um eine Vergleichbarkeit zu zeigen. Im Gegensatz dazu sieht das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) die Wirksamkeit von Paclitaxel und nab-Paclitaxel als vergleichbar an (NICE 2019). Des Weiteren sieht das NICE die wöchentliche Gabe von Paclitaxel (entweder als Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) als maßgebliche Vergleichstherapie für die klinische und ökonomische Bewertung von Atezolizumab + nab-Paclitaxel an. Auch im European Assessment Report (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) findet sich keine Kritik zur Wahl des Vergleichsarms der IMpassion130 Studie (EMA 2019).</p> <p>Hervorzuheben ist, dass in der Studie IMpassion130 für die</p>	<p>Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens Ergebnisse der Studie IMpassion 130 vorgelegt. In dieser wird Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber einer Monotherapie mit nab-Paclitaxel verglichen.</p> <p>nab-Paclitaxel ist in der zu bewertenden Therapiesituation nicht zugelassen. Um einen hinreichend vergleichbaren therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan zu belegen, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien im Dossier dargestellt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren wird nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneter Komparator für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Hieraus können keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit von nab-Paclitaxel in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombination von Atezolizumab + nab-Paclitaxel ein signifikanter Vorteil im medianen Gesamtüberleben von 7,0 Monaten gegenüber dem Vergleichsarm gezeigt werden konnte. Des Weiteren wurde eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 2,5 Monate im Atezolizumab + nab-Paclitaxel Arm im Vergleich mit dem Placebo + nab-Paclitaxel Arm nachgewiesen. Patienten, die Atezolizumab + nab-Paclitaxel erhalten haben, hatten eine objektive Ansprechrates von 58,9% im Vergleich zu 42,6% der Patienten, die Placebo + nab-Paclitaxel erhalten haben. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung sowie der limitierten Therapieoptionen für das triple negative fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinom sind diese Ergebnisse der IMpassion130 Studie als relevant zu erachten.</p> <p>Aus Sicht von Eisai sollten die Ergebnisse der IMpassion130 Studie bei der Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im vorliegenden Verfahren berücksichtigt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Eisai GmbH 2019. Fachinformation Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung: Stand Januar 2019. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). Aufgerufen am 15.01.2020.
2. European Medicines Agency 2019. European Public Assessment Report. Tecentriq. International non-proprietary name: atezolizumab. Verfügbar unter: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). Aufgerufen am: 15.01.2020.
3. National Institute for Health and Care Excellence 2019. Appraisal Consultation Document. Atezolizumab with nab-paclitaxel for treating PD-L1-positive, triple-negative, advanced breast cancer. Oktober 2019. Verfügbar unter: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk). Aufgerufen am: 15.01.2020.

### 5.3 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	23 Januar 2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentiq®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 860) von Tecentriq® (Atezolizumab) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), welches als Kombinationstherapie mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC: triple-negative breast cancer), deren Tumoren eine PD-L1-Expression <math>\geq 1\%</math> aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, seit dem 26.08.2019 zugelassen ist. AbbVie erforscht den Wirkstoff Veliparib in dem Anwendungsgebiet des BRCA1/2-mutierten, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms. Daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Atezolizumab auch AbbVie.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anthrazyklin- und/oder taxanhaltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel als nicht belegt an. Der vorgelegte Studie IMpassion130 wurde vom IQWiG als nicht verwertbar eingestuft, da der vom pU gewählte Komparator – das Taxan nab-Paclitaxel – im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Erstlinientherapie nicht zugelassen ist und die vom pharmazeutischen Unternehmen (pU) vorgelegten Daten zur Vergleichbarkeit des therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Paclitaxel als nicht ausreichend vergleichbar vom IQWiG eingestuft wurden.</p> <p>AbbVie möchte zur vorliegenden Nutzenbewertung zu dem folgenden Thema Stellung nehmen:</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>- <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Bei TNBC-Patienten in der palliativen Situation wird von nationalen und internationalen Leitlinien unter Beachtung des individuellen Krankheitsverlaufes eine systemische Chemotherapie vorzugsweise empfohlen (1-4). Für die Wahl der Chemotherapie sind dabei individuelle Entscheidungskriterien, wie die Verträglichkeit, die Aggressivität der Erkrankung, individuelle Bedürfnisse der betroffenen Patienten sowie beispielsweise das Vorliegen einer BRCA-Mutation entscheidend (1-4). Für die zytostatische Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms kann aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden (2). Neben Monochemotherapien mit Anthrazyklinen oder Taxanen werden in Abhängigkeit von den o.g. Kriterien auch bspw. PARP-Inhibitoren und/oder Platinderivate als Monochemo- und/oder Kombinationschemotherapien des TNBC empfohlen (1, 5). Bei BRCA-mutierten Patienten könnte bevorzugt ein platinbasiertes Therapieregime zum Einsatz kommen (1).</p> <p>Die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie anthrazyklin- und/oder taxanhaltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel bildet aus den oben genannten Gründen nicht ausreichend alle von den Leitlinien empfohlenen und in der Versorgung eingesetzten Therapieoptionen ab. Vielmehr erfolgt die Therapie in dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Atezolizumab anhand patientenindividueller Entscheidungskriterien. AbbVie sieht daher unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie an, die in der Versorgung anhand von patientenindividuellen Entscheidungskriterien getroffen wird.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:</p> <p>Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens Ergebnisse der Studie IMpassion 130 vorgelegt. In dieser wird Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber einer Monotherapie mit nab-Paclitaxel verglichen.</p> <p>nab-Paclitaxel ist in der zu bewertenden Therapiesituation nicht zugelassen. Um einen hinreichend vergleichbaren therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan zu belegen, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien im Dossier dargestellt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren wird nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneter Komparator für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Hieraus können keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit von nab-Paclitaxel in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden.</p>



## Literaturverzeichnis

1. Cardoso F, Senkus E, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. Ann Oncol. 2018;29(8):1634-57.
2. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.2, August 2019 AWMF Registernummer: 032-045OL 2019. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.2/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.2/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.2.pdf). [Zugriffsdatum: 07.01.2020].
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e V. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. Guidelines Breast Version 2019.1 2019. Verfügbar unter: <https://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/>. [Zugriffsdatum: 07.01.2020].
4. Wörmann B, Aebi S, et al. Onkopedia Leitlinien. Mammakarzinom der Frau. ICD 10: C50 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>. [Zugriffsdatum: 07.01.2020].
5. National Comprehensive Cancer N. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer 2019. 3.2019:[Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). [Zugriffsdatum: 07.01.2020].

#### 5.4 Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	22.01.2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab / Tecentriq®
Stellungnahme von	<i>MSD SHARP &amp; DOHME GMBH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten entfällt

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35, Zeilen 4 – 9	<p>Anmerkung: „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 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.“ [1]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: MSD ist der Ansicht, dass die Herleitung der Patientenzahl basierend auf den Neuerkrankungsfällen ein nachvollziehbares Vorgehen darstellt, da es sich bei dieser Indikation um PatientInnen mit raschen und/oder aggressivem Krankheitsverlauf oder mit nur noch geringer Restlebenszeit handelt. [2] Zudem ist davon auszugehen, dass etwaige prävalente Patienten der Vorjahre gerade auch aufgrund des hohen Therapiedrucks dieser</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Jedoch ist insgesamt von einer Unterschätzung auszugehen, welche zum einen auf einer fehlenden Berücksichtigung von Patienten mit Erstdiagnose im bzw. Progression ins Stadium IIIC vor 2019 beruht. Des Weiteren ist eine Unterschätzung der Obergrenze aufgrund des potenziell zu niedrigen Anteilswertes für die Erstdiagnose im Stadium IIIC bis IV anzunehmen. Unsicherheiten bestehen in Bezug auf den Anteilswert für TNBC (Untergrenze) und auf den Anteilswert für die PD-L1-Expression <math>\geq 1</math> %.</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35, Zeilen 30–35	<p>Erkrankung bereits eine Erstlinientherapie erhalten haben und somit nicht mehr vom vorliegenden Anwendungsgebiet erfasst werden. Von einer Unterschätzung der Patientenzahl ist daher nicht auszugehen.</p> <p>Anmerkung  <i>„Unsicherheit wegen unklarer Übertragbarkeit des Anteilswerts für PD-L1-Expression <math>\geq 1\%</math>“</i></p> <p>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.“ [1]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:  MSD ist der Ansicht, dass die Herleitung der Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression aufweisen, ein nachvollziehbares Vorgehen darstellt. Für die vorliegende Patientenpopulation sind derzeit außer der Studie IMpassion130 keine weiteren Quellen zur Berechnung des Anteils an Patienten mit PD-L1-Expression <math>\geq 1\%</math></p>	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verfügbar. Darüber hinaus wurde bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab (IQWiG-Bericht Nr. 711) akzeptiert, dass, bedingt durch den Mangel weiterer Quellen für die entsprechende Patientenpopulation, der Anteil an Patienten mit PD-L1-Expression aus der Zulassungsstudie entnommen wird. [3]	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 860 Atezolizumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 20.12.2019. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3337/2019-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Atezolizumab\\_D-470.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3337/2019-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-470.pdf) [letzter Zugriff: 21.01.2020]
2. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res. 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 711 Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 11.01.2019. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2696/2018-10-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Pembrolizumab-D-396.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2696/2018-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-396.pdf) [letzter Zugriff: 21.01.2020]

## 5.5 Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	23.01.2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab/ Tecentriq®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als pharmazeutischer Hersteller von onkologischen Präparaten und Arzneimitteln im Vertrieb und in Entwicklung für Patientinnen mit Mammakarzinom und anderen malignen gynäkologischen Erkrankungen möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V von Atezolizumab (Tecentriq®) in dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet <i>Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression <math>\geq 1\%</math></i>, Stellung nehmen.</p>	
<p><b>Umsetzung und Anerkennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Der Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung zu Atezolizumab (Tecentriq®) im Anwendungsgebiet <i>des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triplenegativen Mammakarzinoms (TNBC – triplenegative breast cancer), deren Tumoren eine PD-L1-Expression <math>\geq 1\%</math> aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben</i>, ist zu entnehmen, dass das IQWiG die dokumentierten Therapievorteile (wie z.B. das Gesamtüberleben) der Zulassungsstudie zur Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.</p> <p>Die aktuell verfügbaren therapeutischen Optionen zur Behandlung dieser Patientengruppe, durch u.a. nab-Paclitaxel, findet bei dieser Einschätzung keine Berücksichtigung.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:</p> <p>Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens Ergebnisse der Studie IMpassion 130 vorgelegt. In dieser wird Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber einer Monotherapie mit nab-Paclitaxel verglichen.</p> <p>nab-Paclitaxel ist in der zu bewertenden Therapiesituation nicht zugelassen. Um einen hinreichend vergleichbaren therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan zu belegen, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien im Dossier dargestellt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter</p>



Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Sanofi-Aventis teilt den Standpunkt des IQWiG nicht.	Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren wird nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneter Komparator für die Nutzenbewertung herangezogen.  Hieraus können keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit von nab-Paclitaxel in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

**5.6 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)**

Datum	14.01.2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Mammakarzinom) A19-81
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Stellungnahme zu Atezolizumab (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</b></p> <p>Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) geben wir zur Dossierbewertung A19-81 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Das metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare, aber behandelbare Erkrankung [1]. Die wesentlichen therapeutischen Ziele sind zum einen die Kontrolle der Erkrankung mit Verzögerung einer Progression und zum anderen die Erhaltung der Lebensqualität (QoL) [1].</p> <p>Speziell das triple-negative Mammakarzinom (TNBC), das negativ für den Östrogenrezeptor (ER), den Progesteronrezeptor (PR) und den humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) ist, hat eine ungünstige Prognose mit einer medianen objektive Ansprechrate (ORR) von 23% einem progressionsfreien Überleben (PFS) von 5,4 Monate und ein Gesamtüberleben (OS) von 17,5 Monaten, wenn es mit einer Chemotherapie behandelt wird [2]. Zielgerichtete Therapien bei TNBC waren bislang auf Patientinnen mit einer Keimbahnmutation in <i>BRCA-1</i> / -2 begrenzt [3].</p> <p>In den letzten Jahren ist die Bedeutung des Immunsystems auch beim Mammakarzinom immer mehr in den Fokus des Interesses gerückt. Speziell beim TNBC werden deutlich mehr somatische Mutationen und Neoantigene nachgewiesen als bei anderen molekularen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Subtypen, was für eine erhöhte Immunogenität spricht [4]. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass sowohl Transkripte von Immunzellen als auch tumor-infiltrierende Lymphozyten (TILs) ihren stärksten prognostischen und prädiktiven Einfluss bei TNBC haben [5–7].</p> <p>Die Rolle des Immunsystems beim Mammakarzinom ist janusköpfig. Neben einer tumorhemmenden, von Typ1-T-Helferzellen (TH1) orchestrierten, akuten Inflammation durch CD8 Lymphozyten, B Zellen oder M1 Makrophagen kann es auch zu einer tumorfördernden, TH2 gesteuerten, chronischen Inflammation durch M2 Makrophagen, regulatorische T-Zellen oder Immuncheckpoints wie dem Programmed Death 1 (PD-1) oder dessen Liganden (PD-L1) kommen. Durch die dynamische Interaktion zwischen Immunsystem und Tumor kommt es zu unterschiedlichen Stadien der Tumorevolution (Elimination – Äquilibrium – Ausbruch) [8]. Um eine Zerstörung von Krebszellen durch das Immunsystem zu erreichen, müssen verschiedene Stadien schrittweise durchlaufen werden, die zusammengefasst als Krebs-Immunzell-Zyklus bezeichnet werden [9].</p> <p>Eine wichtige therapeutische Zielstruktur innerhalb des Krebs-Immunzell-Zyklus stellen sogenannte "Immune Checkpoints" dar. Immun-Checkpoint Inhibitoren (ICPi) blockieren die Interaktion von bestimmten Zelloberflächenproteinen, die als „Bremse“ von Immunreaktionen dienen. Der derzeit beim Mammakarzinom relevanteste immunologische Kontrollpunkt ist PD-1/PD-L1 [10]. Durch die Reaktion von PD-1 auf T-Zellen mit PD-L1, das sowohl auf T-Zellen als auch auf Tumorzellen exprimiert werden kann, kommt es zur Hemmung der T-Zell vermittelten Immunität gegen den Tumor. Durch den Einsatz von monoklonalen Antikörpern, sogenannten Immun-Checkpoint Inhibitoren, die PD-1 oder PD-L1 (z.B. Atezolizumab) blockieren, kommt es zum „Lösen der Bremse“ des Immunsystems und dadurch zu gesteigerter Aktivität des Immunsystems gegen den Tumor. Die Monoaktivität von ICPi wie Atezolizumab war in Phase-I Studien beim fortgeschrittenen und ausgedehnt vorbehandelten triple-negativen Mammakarzinom überschaubar [8]. Die Effektivität kann allerdings durch Hinzunahme von Chemotherapie oder bei Patientinnen mit weniger Vortherapien deutlich gesteigert werden.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das begrüßenswerte Ziel des vorliegenden IQWiG Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens des ICPi Atezolizumab in Kombination mit Nanopartikel-Albumin-gebundenem (nab)-Paclitaxel als Erstlinientherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit einem triple-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: <b>Fragestellung</b> <i>Das IQWiG nennt als Ziel die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel bei Patientinnen mit fortgeschrittenem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1 Expression <math>\geq 1\%</math> im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A19-81):</i>  <b>Fragestellung</b> 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.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.



Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab</p> <table border="1" data-bbox="271 587 1451 995"> <thead> <tr> <th data-bbox="271 587 987 632">Indikation</th> <th data-bbox="994 587 1451 632">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="271 636 987 791">Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression <math>\geq 1\%</math> aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben</td> <td data-bbox="994 636 1451 791">anthrazyklin- und / oder <b>taxanhaltige systemische Therapie</b> unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel<sup>b</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="271 799 1451 890">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 <b>fett</b> markiert.</p> <p data-bbox="271 895 1451 919">b. Der pU wählt das Taxan nab-Paclitaxel aus.</p> <p data-bbox="271 930 1451 995">G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom</p> <p data-bbox="255 1023 1496 1391">Die kürzlich publizierte randomisierte, doppelt-verblindete Phase-III Studie (IMpassion130) bestätigte die klinische Wirksamkeit von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel als Erstlinientherapie in einer Kohorte von insgesamt 902 Patientinnen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem triple-negativem Mammakarzinom. Die Patientinnen wurden in einem 1:1 Verhältnis entweder in den experimentellen Arm (Atezolizumab kombiniert mit nab-Paclitaxel) oder in den Placeboarm (nab-Paclitaxel + Placebo) randomisiert. Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das Gesamtüberleben (OS). Die Ergebnisse zeigten ein signifikant verlängertes PFS, sowohl in der ITT Gruppe (intention to treat) als auch in der Subgruppe der PD-L1 positiven TNBC Patientinnen: das PFS war 7,2 Monate im experimentellen Arm im Vergleich zu 5,5 Monaten im Placebo-Arm (Hazard Ratio [HR] 0,80; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,69-0,92; P=0,002). In der Subgruppe der PD-L1</p>		Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 <b>taxanhaltige systemische Therapie</b> unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel <sup>b</sup>	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>					
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 <b>taxanhaltige systemische Therapie</b> unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel <sup>b</sup>					

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>positiven TNBC Patientinnen lag das PFS bei 7,5 Monaten im Vergleich zu 5 Monaten im Placebo-Arm (HR 0,62; 95% CI 0,49-0,78; P&lt;0,001). Atezolizumab verlängerte in Kombination mit nab-Paclitaxel signifikant das OS in PD-L1 positiven Patientinnen (25,0 versus 15,5 Monaten, HR 0,62; 95% CI 0,45-0,86) [11].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <b>keine</b></p>	
	<p>Anmerkung: <i>Das IQWiG akzeptiert nab-Paclitaxel nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie und argumentiert rein zulassungsgetrieben.</i></p> <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. Der G-BA weist darauf hin, dass nab-Paclitaxel nur dann als Komparator für den Nachweis eines Zusatznutzens</p>	<p>Da das Anwendungsgebiet sich auf den dreifach-negativen Rezeptorstatus bezieht, werden keine endokrinen Therapien sowie Therapien, die ausschließlich bei HER2-positivem Brustkrebs angezeigt sind, berücksichtigt.</p> <p>Die Evidenz für Therapieoptionen im Anwendungsgebiet bezieht sich nur zum Teil explizit auf die Patientenpopulation mit nachgewiesenem dreifach-negativen Brustkrebs. Auch in den Therapieempfehlungen der Leitlinien wird das Merkmal „dreifach-negativer Brustkrebs“ überwiegend nicht explizit adressiert, eine entsprechende Differenzierung ergibt sich jedoch</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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;</li> <li>▪ aus der verbleibenden Studie mit ähnlicher Dosierung von nab-Paclitaxel keine Angaben zu unerwünschten Ereignissen vorliegen und</li> <li>▪ es sich dabei zudem um eine retrospektive Kohortenstudie mit entsprechenden methodischen Limitationen handelt;</li> <li>▪ sich zudem auch für die Wirksamkeitsendpunkte nicht ausreichend sicher abschätzen lässt, ob eine Gleichheit oder Nichtunterlegenheit von nab-Paclitaxel gegenüber anderen Taxanen vorliegt;</li> <li>▪ je nach Studie die Anwendung der eingesetzten Taxane (Paclitaxel, Docetaxel) von der Zulassung abweicht.</li> </ul>	<p>aufgrund distinkter Empfehlungen für Patientinnen mit HER2-positivem bzw. Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs.</p> <p>Demnach stellt die zytotoxische Chemotherapie den Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten oder nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen dreifach-negativen Brustkrebs dar. Auf Basis von Empfehlungen in den Leitlinien soll die Chemotherapie ein Anthrazyklin oder ein Taxan enthalten. Dabei stellt sowohl die Monochemotherapie mit einem Anthrazyklin oder einem Taxan als auch die Kombinationstherapie eine etablierte Behandlungsoption dar. Unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen kommen demnach als Monotherapien Doxorubicin, Doxorubicin liposomal, Epirubicin und Docetaxel, sowie Paclitaxel in Betracht.</p> <p>Die Kombinationstherapie besteht vorwiegend aus der Kombination verschiedener Chemotherapien, darunter</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.</p> <p>Die Bewertung wird zudem anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.</p> <p>In der inkurablen Erkrankungssituation des metastasierten Mammakarzinoms konnte in einer Cochrane-Metaanalyse von 12 Studien mit 2317 Patientinnen nachgewiesen werden, dass eine Kombinationschemotherapie verglichen mit einer sequentiellen Chemotherapie zwar die Ansprechraten erhöht, nicht aber zu einem verlängerten OS führt. Das PFS war durch die sequentielle Applikation verlängert [12]. In einer weiteren Cochrane-Metaanalyse von 28 Studien mit insgesamt 6871 Patientinnen zeigten Taxane beim metastasierten Mammakarzinom, verglichen mit einer nicht-taxanhaltigen Chemotherapie, sowohl ein verlängertes PFS als auch OS [13]. Aus diesen Gründen ist eine taxanhaltige sequentielle Chemotherapie ein akzeptierter und oft eingesetzter Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms, wenn eine Chemotherapie indiziert ist [1, 14, 15]. In der wichtigen Frage, ob eine (nicht offiziell zugelassene) wöchentliche Taxangabe eine vergleichbare Effektivität mit der offiziell zugelassenen 3-wöchentlichen Gabe hat, konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass die ORR von Paclitaxel bei der 3-wöchentlichen Gabe</p>	<p>ein Anthrazyklin oder ein Taxan oder beide in Kombination. In Frage kommende Kombinationstherapien gemäß Evidenz und Zulassung sind Paclitaxel in Kombination mit einem Anthrazyklin (Epirubicin + Paclitaxel) sowie in Kombination mit Gemcitabin, Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin sowie in Kombination mit Capecitabin, Doxorubicin (auch liposomal) + Cyclophosphamid, Epirubicin + Cyclophosphamid, Epirubicin + Docetaxel sowie Epirubicin + Paclitaxel.</p> <p>Die Kombinationschemotherapie weist stärkere Effekte auf, ist aber auch mit stärkeren Nebenwirkungen belastet. Sie kann z.B. bei raschem Tumorwachstum oder starken Beschwerden angezeigt sein. Neben weiteren Chemotherapien kommt auch die Kombination mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab in Betracht. Dabei stellt Bevacizumab aufgrund der Evidenzlage eine mögliche, aber keine regelhafte Therapieoption dar.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zwar höher war, die wöchentliche Applikation allerdings zu einem verlängerten Gesamtüberleben (HR 0,78; 95%CI 0,67–0,89; P = 0,001) und einem günstigeren Nebenwirkungsprofil führte. Bei Docetaxel fand sich ein solcher Zusammenhang allerdings nicht. Aus diesen Gründen ist eine wöchentliche Therapie mit Paclitaxel beim metastasierten Mammakarzinom die bevorzugte Option [16]. Diese Überlegenheit einer wöchentlichen Paclitaxelgabe zeigte sich auch in einer großen Phase-III Studie beim frühen Mammakarzinom bei 4950 nodal-positiven Patientinnen mit einem verlängerten Überleben (Odds Ratio [OR] 1,32; P=0,01) [17]. Bei einer Auswertung dieser Phase-III Studie mit längerer Nachbeobachtungszeit war dieser Effekt am stärksten bei TNBC ausgeprägt [18]. Aus diesen Gründen ist eine wöchentliche Taxangabe akzeptierter leitliniengerechter Standard beim Mammakarzinom, auch wenn Paclitaxel lediglich in der 3-wöchentlichen Applikation zugelassen ist. Das Anstreben einer entsprechenden Zulassungserweiterung bei einer bereits generisch verfügbaren Chemotherapie ist nicht zu erwarten.</p> <p>Paclitaxel muss mit dem Lösungsvermittler Cremophor eingesetzt werden. Dies kann zu einem gesteigerten Nebenwirkungsprofil führen und erfordert eine obligate Prämedikation mit Kortikosteroiden [19]. Nanopartikel-albumin-gebundenes (nab) Paclitaxel benötigt kein Cremophor und hat in der 3-wöchentlichen Gabe im direkten Vergleich beim metastasierten Mammakarzinom eine höhere Aktivität als konventionelles Paclitaxel [20]. Dies hat international zu einer Zulassung für 3-wöchentliches nab-Paclitaxel ab der zweiten Therapielinie geführt. Basierend auf den oben genannten ermutigenden Ergebnissen von Therapieoptimierungsstudien für eine wöchentliche Taxangabe wurde in einer randomisierten Phase-II Studie nab-Paclitaxel wöchentlich mit Docetaxel alle 3 Wochen verglichen und zeigte hier bereits in der Erstlinientherapie ein höheres Ansprechen sowie ein verlängertes PFS bei günstigerem Nebenwirkungsprofil [21]. Weiterhin zeigte wöchentliches nab-Paclitaxel im Vergleich zu wöchentlichem konventionellen Paclitaxel in einer neoadjuvanten Phase-III Studie</p>	<p>Eine nicht-medikamentöse Therapie (Strahlentherapie) kommt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in vorliegender Therapiesituation in Betracht.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beim frühen Mammakarzinom eine signifikant verbesserte Rate an pathologischer Komplettremission (38% vs. 29%) sowie ein verlängertes erkrankungsfreies Überleben (HR 0,66; 95%CI 0,51-0,86; P=0,002) [22, 23]. In Subgruppenanalysen fand sich diese Überlegenheit insbesondere bei Patientinnen mit einem TNBC.</p> <p>Auch wenn eine formale Zulassung sowohl für konventionelles Paclitaxel als auch für nab-Paclitaxel nur für die 3-wöchentliche Gabe beim Mammakarzinom vorliegt, spricht die Evidenz aus zahlreichen Therapieoptimierungsstudien für eine überlegene Wirksamkeit und geringere Toxizität der wöchentlichen Taxangabe. Außerdem spricht die umfangreiche prospektive randomisierte Evidenz eindeutig dafür, dass nab-Paclitaxel in keiner Weise weniger wirksam als konventionelles wöchentliches Paclitaxel ist, sondern im Gegenteil, gerade bei Patientinnen mit einem TNBC dem herkömmlichen Paclitaxel überlegen ist. Zudem sind die meisten TNBC Patientinnen in Deutschland heute bereits mit Paclitaxel vorbehandelt, so dass der Wechsel des Taxans bei einem Taxan-Rechallenge in der Erstlinie beim metastasierten Mammakarzinom aus Gesichtspunkten von Effektivität und Toxizität sinnvoll ist.</p> <p>Daher können wir den Standpunkt des IQWiG, nab-Paclitaxel nicht als adäquate Vergleichstherapie einzustufen, sachlich nicht nachvollziehen. Die Nichtberücksichtigung zahlreicher prospektiver und randomisierter Studien würde <i>de facto</i> bedeuten, auf die umfangreiche, nach der Zulassung generierte Evidenz zu verzichten und internationale Leitlinien zu ignorieren. Dies würde einen drastischen und nicht zu rechtfertigenden Rückschritt für die Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom bedeuten.</p> <p><b>Daher können wir die Ansicht des IQWiG, die gewählte Therapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen, nicht nachvollziehen.</b></p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: <b>Berücksichtigung von nab-Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie.</b>	
	Anmerkung: <b>Ergebnisse</b> <i>Das IQWiG akzeptiert nab-Paclitaxel nicht als adäquaten Komparator für den Nachweis eines Zusatznutzens von Atezolizumab und geht in keiner Weise auf die Ergebnisse der Zulassungsstudie ein.</i>	<u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Der Wirkstoff nab-Paclitaxel aus der Wirkstoffklasse der Taxane ist nicht zugelassen zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms. Um nachzuweisen, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Ergebnisse</b></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Aus den oben ausführlich dargestellten Gründen halten wir diese ausschließlich zulassungsgetriebene Vorgehensweise des IQWiG für nicht gerechtfertigt.</p> <p>Auch wenn eine formale Zulassung sowohl für konventionelles Paclitaxel als auch für nab-Paclitaxel nur für die 3-wöchentliche Gabe beim Mammakarzinom vorliegt, spricht die Evidenz</p>	<p>klinischer Studien in seinem Dossier dargelegt. Es handelt sich hierbei zum einen um die Studien von Luhn 2019 (Flatiron Health Datenbank), Gradishar 2005 (Studie CA0120-0) und Rugo 2015. Darüber hinaus wurden die Studien von Gianni 2018, Untch 2016, Schneeweiß 2018, Gradishar 2009, Gradishar 2012 und die Metaanalyse von Miles 2013 dargestellt.</p> <p>Von diesen eingereichten Studien erscheinen aus Sicht des G-BA insbesondere die Publikationen von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 geeignet. Diesen liegt eine Phase II-Studie zugrunde, in welche Patientinnen mit zuvor unbehandeltem metastasierenden Brustkrebs in die Studienarme 1. nab-Paclitaxel 300mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) dreiwöchentlich, 2. nab-Paclitaxel 100mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich, 3. nab-Paclitaxel 150mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich sowie 4. Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> KOF dreiwöchentlich randomisiert wurden. Aus der Publikation</p>



Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aus multiplen Therapieoptimierungsstudien und internationale Leitlinien für eine überlegene Wirksamkeit der wöchentlichen Taxangabe. Des Weiteren spricht die prospektive randomisierte Evidenz eindeutig dafür, dass nab-Paclitaxel in keiner Weise weniger wirksam als konventionelles wöchentliches Paclitaxel ist, sondern im Gegenteil, gerade bei Patientinnen mit einem TNBC dem herkömmlichen Paclitaxel überlegen ist. Zudem sind die meisten TNBC Patientinnen in Deutschland heute bereits mit Paclitaxel vorbehandelt, so dass der Wechsel des Taxans bei einem Taxan-Rechallenge in der Erstlinie beim metastasierten Mammakarzinom aus Gesichtspunkten von Effektivität und Toxizität sinnvoll ist.</p> <p>Daher können wir den Standpunkt des IQWiG, nab-Paclitaxel nicht als adäquate Vergleichstherapie zu akzeptieren, nicht nachvollziehen. Die Nichtberücksichtigung zahlreicher prospektiver und randomisierter Studien würde <i>de facto</i> bedeuten, auf die umfängliche nach der Zulassung generierte Evidenz zu verzichten. Dies würde einen drastischen und nicht zu rechtfertigenden Rückschritt für die Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom bedeuten.</p> <p><b>Daher können wir die Ansicht des IQWiG, die gewählte Therapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen, nicht nachvollziehen.</b></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <b>Berücksichtigung von nab-Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie.</b></p>	<p>Gradishar 2009 sind Ergebnisse zum Therapieansprechen (Progressionsfreies Überleben und Overall Response Rate) zu entnehmen. Daten zum Gesamtüberleben lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor, diese wurden innerhalb der Publikation aus dem Jahr 2012 dargestellt.</p> <p>Wenngleich die statistische Aussagekraft dieser Phase II-Studie begrenzt ist, und auch die Autoren darauf hinweisen, dass die Ergebnisse in einer Phase III-Studie zu bestätigen seien, erachtet der G-BA die Studie im Sinne einer best verfügbaren Evidenz als hinreichend geeignet, um für eine Beurteilung der Vergleichbarkeit im therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet von Atezolizumab zugelassenen Taxan, hier Docetaxel, herangezogen werden zu können. Diese Beurteilung erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die Studie IMpassion 130 mit nab-Paclitaxel als Komparator für</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel geeignet sein kann.</p> <p>Darüber hinaus werden für diese Beurteilung die Stellungnahmen seitens klinischer Experten im vorliegenden Verfahren zu dieser Fragestellung herangezogen. Diese weisen insgesamt auf die Relevanz von nab-Paclitaxel in der vorliegenden Therapiesituation hin. Dies spiegelt sich auch in aktuellen Leitlinien wider, darunter auch der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), in welchen nab-Paclitaxel entweder explizit empfohlen wird oder aber von einer Empfehlung zu einer Taxantherapie umfasst wird.</p> <p>Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die Studie IMpassion 130 mit nab-Paclitaxel als Komparator hinreichend geeignet ist, um eine Bewertung des Zusatznutzens von</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Atezolizumab + nab-Paclitaxel vornehmen zu können. Angesichts vorhandener Alternativen sieht der G-BA die Wahl von nab-Paclitaxel als Komparator für die Studie IMpassion 130 jedoch kritisch und den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn aus dieser Studie limitiert. Es ist anhand entsprechender Einwände und Angaben in den Stellungnahmen festzustellen, dass eine Behandlung mit nab-Paclitaxel nur bedingt die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie IMpassion 130 regelhaft verwendeten Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich nab-Paclitaxel.</p> <p>In Bezug auf die Dosierung von nab-Paclitaxel wird in Leitlinien vorwiegend auf eine Dosierung von 125 mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich an den Tagen 1,8 und 15 eines 28 Tageszyklus abgestellt. Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde die in der IMpassion130-Studie angewandte Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup></p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch auch eine reduzierte Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> akzeptabel sein. In die vorliegende Studie wurden jedoch überwiegend Patienten, welche sich zu Studienbeginn in einem gemäß ECOG-Performance Status guten Allgemeinzustand befanden, eingeschlossen.</p> <p>Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender, relevanter Unsicherheiten rechtfertigt, nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneten Komparator für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nutzen-bewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte nab-Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p><b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen</b></p> <p><i>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen für Atezolizumab als nicht belegt an.</i></p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Atezolizumab.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>Atezolizumab wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumoren eine PD-L1-Expression <math>\geq 1</math> % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:</p> <p>Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p><b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b></p> <p>Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab.</p> <p>Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="271 799 1451 1299"> <thead> <tr> <th data-bbox="271 799 860 903">Indikation</th> <th data-bbox="866 799 1155 903">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> <th data-bbox="1162 799 1451 903">Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="271 908 860 1098">Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression <math>\geq 1</math> % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben</td> <td data-bbox="866 908 1155 1098">anthrazyklin- und / oder <b>taxanhaltige systemische Therapie</b> unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel<sup>b</sup></td> <td data-bbox="1162 908 1451 1098">Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="271 1102 1451 1222">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 <b>fett</b> markiert. b. Der pU wählt das Taxan nab-Paclitaxel aus.</p> <p data-bbox="271 1233 1451 1294">G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom</p> <p data-bbox="248 1321 1503 1386">Aus den angeführten Gründen müssen wir daher dem in Tabelle 3 der Dossierbewertung A19-81 dargestellten Fazit entschieden widersprechen und bitten um angemessene und realistische</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 <b>taxanhaltige systemische Therapie</b> unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt	<p>Arzneimittel.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens Ergebnisse der Studie IMpassion 130 vorgelegt. In dieser wird Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber einer Monotherapie mit nab-Paclitaxel verglichen.</p> <p>nab-Paclitaxel ist in der zu bewertenden Therapiesituation nicht zugelassen. Um einen hinreichend vergleichbaren therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan zu belegen, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien im Dossier dargestellt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 <b>taxanhaltige systemische Therapie</b> unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt						

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beurteilung, die sich nicht nur in Zulassungserwägungen erschöpft, über die die therapeutische Realität seit geraumer Zeit hinweggegangen ist.</p> <p>Tatsächlich finden sich beim Mammakarzinom Verlängerungen des Gesamtüberlebens in der ersten Therapielinie nur sehr selten. Bislang war eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Erstlinie in Phase-III Studien lediglich mit zielgerichteten Therapien wie Trastuzumab sowie Pertuzumab bei HER2-positivem Mammakarzinomen, dem PARPi Olaparib bei BRCA-Mutation in der Keimbahn oder Ribociclib bei Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Tumoren zu beobachten [24–27]. Mit Atezolizumab beim PD-L1-positiven TNBC wurde ein solcher Überlebensvorteil beim fortgeschrittenen Mammakarzinom erstmals beim schwierig zu therapierenden fortgeschrittenen triple-negativen Mammakarzinom nachgewiesen. Atezolizumab verlängerte in Kombination mit nab-Paclitaxel signifikant das OS in PD-L1 positiven Patientinnen (25.0 versus 15.5 Monaten, HR 0,62; 95% CI 0,45-0,86) [11]. Nach den vom IQWiG im Methodenpapier definierten Kriterien zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts liegt hier die obere Grenze des Konfidenzintervalls (0,86) vollständig unterhalb des Schwellenwerts von 0,95, so dass beim Gesamtüberleben ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt.</p> <p>Wir haben die Befürchtung, dass durch die negative IQWiG-Nutzenbewertung die Versorgung von Patientinnen mit einem fortgeschrittenen triple-negativen Mammakarzinom in Deutschland verschlechtert wird.</p> <p><b>Nach kritischer Diskussion und Abwägen von Nutzen und Risiken sehen wir Anhaltspunkte für einen klinisch relevanten beträchtlichen Zusatznutzen für Atezolizumab in der Therapie des fortgeschrittenen triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1 Expression <math>\geq</math> 1%.</b></p>	<p>Verfahren wird nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneter Komparator für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Hieraus können keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit von nab-Paclitaxel in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden.</p> <p>Bezüglich der Mortalität liegt ein statistisch signifikanter, deutlich positiver Effekt für Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel vor.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Atezolizumab + nab-Paclitaxel für den Endpunkt „Schmerz“. Aus den weiteren Endpunkten zur Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand liegen weder Vor- noch Nachteile vor.</p> <p>Keine statistisch signifikanten</p>



Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung:  <b>Beträchtlicher Zusatznutzen für Atezolizumab in der Therapie des fortgeschrittenen triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1 Expression <math>\geq</math> 1%.</b>	Unterschiede zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität.  Innerhalb der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich vereinzelt Nachteile für Atezolizumab + nab-Paclitaxel hinsichtlich des Endpunktes „Abbruch wegen UEs“ und im Detail im Bereich der spezifischen UEs.  Die Nachteile stellen den positiven Effekt auf das Gesamtüberleben jedoch nicht in Frage. Aufgrund von verbleibenden, relevanten Unsicherheiten in Bezug auf den in der Studie IMpassion130 verwendeten Komparator nab-Paclitaxel kann der festgestellte Zusatznutzen in seinem Ausmaß nicht quantifiziert werden.  In der Gesamtschau liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

## Literaturverzeichnis

1. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al (2018) 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) dagger. *Ann Oncol* 29(8):1634–1657. doi:10.1093/annonc/mdy192
2. Li CH, Karantza V, Aktan G, Lala M (2019) Current treatment landscape for patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer: a systematic literature review. *Breast Cancer Res* 21(1):143. doi:10.1186/s13058-019-1210-4
3. Robson M, Im S, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P (2017) Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 377(6):523–533. doi:10.1056/NEJMoa1706450
4. Narang P, Chen M, Sharma AA, Anderson KS, Wilson MA (2019) The neoepitope landscape of breast cancer: implications for immunotherapy. *BMC Cancer* 19(1):200. doi:10.1186/s12885-019-5402-1
5. Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN, Martino S, Wang M, Jones VE, Saphner TJ, Wolff AC, Wood WC, Davidson NE, Sledge GW, Sparano JA, Badve SS (2014) Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol* 32(27):2959–2966. doi:10.1200/JCO.2013.55.0491
6. Denkert C, Minckwitz G von, Brase JC, Sinn BV, Gade S, Kronenwett R, Pfitzner BM, Salat C, Loi S, Schmitt WD, Schem C, Fisch K, Darb-Esfahani S, Mehta K, Sotiriou C, Wienert S, Klare P, Andre F, Klauschen F, Blohmer J, Krappmann K, Schmidt M, Tesch H, Kummel S, Sinn P, Jackisch C, Dietel M, Reimer T, Untch M, Loibl S (2015) Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol* 33(9):983–991. doi:10.1200/JCO.2014.58.1967
7. Schmidt M, Weyer-Elberich V, Hengstler JG, Heimes A, Almstedt K, Gerhold-Ay A, Lebrecht A, Battista MJ, Hasenburg A, Sahin U, Kalogeras KT, Kellokumpu-Lehtinen P, Fountzilias G, Wirtz RM, Joensuu H (2018) Prognostic impact of CD4-positive T cell subsets in early breast cancer: a study based on the FinHer trial patient population. *Breast Cancer Res* 20(1):15. doi:10.1186/s13058-018-0942-x
8. Emens LA (2018) Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res* 24(3):511–520. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-3001
9. Chen DS, Mellman I (2013) Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 39(1):1–10. doi:10.1016/j.immuni.2013.07.012
10. Ribas A (2015) Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med* 373(16):1490–1492. doi:10.1056/NEJMp1510079
11. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Dieras V, Hegg R, Im S, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA (2018) Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 379(22):2108–2121. doi:10.1056/NEJMoa1809615
12. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MHN, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD008792. doi:10.1002/14651858.CD008792.pub2
13. Gherzi D, Willson ML, Chan MMK, Simes J, Donoghue E, Wilcken N. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6):CD003366. doi:10.1002/14651858.CD003366.pub3.

14. Leitlinienprogramm Onkologie (2018) Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms". Version 4.1, 2018. AWMF Registernummer 032 - 045OL. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OLI\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2017-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2017-12.pdf). Zugegriffen: 03. Januar 2020
15. Thill M, Jackisch C, Janni W et al (2019) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel)* 14(4):247–255. doi:10.1159/000500999
16. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, Karathanasi I, Georgiou C, Polyzos NP (2010) Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 36(1):69–74. doi:10.1016/j.ctrv.2009.10.006
17. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW, JR, Wood WC, Davidson NE (2008) Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 358(16):1663–1671. doi:10.1056/NEJMoa0707056
18. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW, JR, Wood WC, Davidson NE (2015) Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 33(21):2353–2360. doi:10.1200/JCO.2015.60.9271
19. Minckwitz G von, Martin M, Wilson G, Alba E, Schmidt M, Biganzoli L, Awada A (2013) Optimizing taxane use in MBC in the emerging era of targeted chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 85(3):315–331. doi:10.1016/j.critrevonc.2012.09.009
20. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, O'Shaughnessy J (2005) Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 23(31):7794–7803. doi:10.1200/JCO.2005.04.937
21. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, Bhar P (2009) Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27(22):3611–3619. doi:10.1200/JCO.2008.18.5397
22. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, Eidtmann H, Wiebringhaus H, Kummel S, Hilfrich J, Warm M, Paepke S, Just M, Hanusch C, Hackmann J, Blohmer J, Clemens M, Darb-Esfahani S, Schmitt WD, Dan Costa S, Gerber B, Engels K, Nekljudova V, Loibl S, Minckwitz G von (2016) Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17(3):345–356. doi:10.1016/S1470-2045(15)00542-2
23. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, Schem C, Wiebringhaus H, Kummel S, Warm M, Fasching PA, Just M, Hanusch C, Hackmann J, Blohmer J, Rhiem K, Schmitt WD, Furlanetto J, Gerber B, Huober J, Nekljudova V, Minckwitz G von, Loibl S (2019) NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. *J Clin Oncol* 37(25):2226–2234. doi:10.1200/JCO.18.01842
24. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344(11):783–792. doi:10.1056/NEJM200103153441101
25. Baselga J, Cortes J, Kim S, Im S, Hegg R, Im Y, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM (2012) Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 366(2):109–119. doi:10.1056/NEJMoa1113216

26. Robson ME, Tung N, Conte P, Im S, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM (2019) OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 30(4):558–566. doi:10.1093/annonc/mdz012
27. Im S, Lu Y, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, Chow L, Sohn J, Lee K, Campos-Gomez S, Villanueva-Vazquez R, Jung K, Chakravarty A, Hughes G, Gounaris I, Rodriguez-Lorenc K, Taran T, Hurvitz S, Tripathy D (2019) Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 381(4):307–316. doi:10.1056/NEJMoa1903765

## 5.7 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentiq®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Atezolizumab (Tecentriq®) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Atezolizumab in einem neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms, deren Tumoren eine PD-L1-Expression = 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte direkt vergleichende Studie wurde dabei vom IQWiG als nicht verwertbar eingestuft. Das in der Studie als Komparator eingesetzte Taxan nab-Paclitaxel sei laut IQWiG nicht für die Erstlinientherapie zugelassen. Auch die vom Hersteller vorgelegten Daten zur Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel mit anderen Taxanen wurde vom IQWiG nicht berücksichtigt. Der Hersteller beansprucht hingegen aufgrund der deutlichen Vorteile bei der Mortalität einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie / Studie mit gezeigten Therapievorteilen ist zu berücksichtigen</b></p> <p>Die Studie IMpassion130 zeigt u.a. einen großen Vorteil beim Gesamtüberleben mit HR 0,71 [0,54; 0,93], p = 0,0133 [Median in Monaten: 25,0 [19,5; 30,7] vs. 18,0 [13,6; 20,1]]. Die Ergebnisse der Studie werden vom IQWiG jedoch nicht berücksichtigt. Grund hierfür war, dass in der Studie als Komparator eingesetzte Taxan nab-Paclitaxel nicht für die Erstlinientherapie zugelassen ist und daher laut IQWiG die Daten insgesamt ungeeignet seien, um Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Der Hersteller zeigt in seinem Dossier, dass nab-Paclitaxel in der Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebses eine mind. vergleichbare Wirksamkeit aufweist. Zugleich ist nach Angaben des Herstellers nab-Paclitaxel als Taxan von den Therapieempfehlungen in den nationalen und internationalen Leitlinien umfasst und ist zugleich eine relevante Therapieoption im deutschen Versorgungsalltag. Die Erkenntnisse zur vergleichbaren Wirksamkeit werden jedoch vom IQWiG dennoch als nicht ausreichend dargestellt. Auf die Relevanz von nab-Paclitaxel in den Leitlinien und im Versorgungsalltag geht das IQWiG nicht ein.</p> <p>Die Nichtberücksichtigung der Therapievorteile in der vorgelegten Zulassungsstudie ist nach Auffassung des vfa weder sachgerecht noch angemessen. Die Nutzenbewertung des IQWiG ist daher kritisch zu hinterfragen, Der G-BA sollte in seiner Bewertung die</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:</p> <p>Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens Ergebnisse der Studie IMpassion 130 vorgelegt. In dieser wird Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber einer Monotherapie mit nab-Paclitaxel verglichen.</p> <p>nab-Paclitaxel ist in der zu bewertenden Therapiesituation nicht zugelassen. Um einen hinreichend vergleichbaren therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan zu belegen, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien im Dossier dargestellt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren wird nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneter Komparator für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Hieraus können keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit von nab-Paclitaxel in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Relevanz von nab-Paclitaxel als relevante Therapieoption berücksichtigen und die Studienergebnisse heranziehen.	



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

## 5.8 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	23. Januar 2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Mammakarzinom), Nr. 860, A19-81, Version 1.0, Stand: 20.12.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Arzneimittel</u></b></p> <p>PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) kann auf Tumorzellen und/oder tumorinfiltrierenden Immunzellen exprimiert werden und zur Inhibierung der antitumoralen Immunantwort im Mikromilieu des Tumors beitragen. Durch die Bindung von PD-L1 an die Rezeptoren PD-1 und B7.1 auf T-Zellen und Antigen-präsentierenden Zellen wird die zytotoxische T-Zell-aktivität, die T-Zellproliferation und die Zytokinproduktion unterdrückt.</p> <p>Atezolizumab ist ein im Fc-Teil modifizierter, humanisierter monoklonaler Immunglobulin G1(IgG1)-Antikörper, der direkt an PD-L1 bindet und zu einer dualen Blockade der PD-1- und B7.1-Rezeptoren führt. Dadurch wird die PD-L1/PD-1-vermittelte Hemmung der Immunantwort aufgehoben und die antitumorale Immunantwort reaktiviert, ohne dass eine antikörperinduzierte zelluläre Zytotoxizität ausgelöst wird. Atezolizumab hat keinen Einfluss auf die PD-L2/PD-1-Interaktion, sodass die PD-L2/PD-1-vermittelten inhibitorischen Signale fortbestehen (1).</p> <p>Zurzeit sind neben Atezolizumab die monoklonalen Antikörper Avelumab und Durvalumab als PD-L1-Inhibitoren zur Behandlung von Tumorerkrankungen zugelassen (2;3).</p> <p>In der vorliegenden Dossierbewertung des IQWiG wird der Nutzen von Atezolizumab in der Indikation metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes Hormonrezeptor- und HER2-negatives Mammakarzinom (triple-negatives Mammakarzinom, TNBC) beurteilt. Atezolizumab wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression <math>\geq 1</math> % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben (4).	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. 6	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab</p> <table border="1" data-bbox="315 719 1189 1018"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 719 831 786">Indikation</th> <th data-bbox="831 719 1189 786">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 786 831 1018">Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression <math>\geq 1</math> % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben</td> <td data-bbox="831 786 1189 1018">anthrazyklin- und/oder <b>taxanhaltige systemische Therapie</b> unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel<sup>b</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Der pU wählt das Taxan nab-Paclitaxel aus. PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) benennt zwar die ZVT des G-BA, zieht aber für das vorliegende Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie den hierfür nicht zugelassenen Wirkstoff Paclitaxel-Humanserumalbumin-gebundene Nanopartikel (nab-</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 <b>taxanhaltige systemische Therapie</b> unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel <sup>b</sup>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Der Wirkstoff nab-Paclitaxel aus der Wirkstoffklasse der Taxane ist nicht zugelassen zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms. Um nachzuweisen, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien in seinem Dossier dargelegt. Es handelt sich hierbei zum einen um die Studien von Luhn 2019 (Flatiron Health Datenbank), Gradishar 2005 (Studie CA0120-0) und Rugo 2015. Darüber hinaus wurden die Studien von Gianni 2018, Untch 2016, Schneeweiß 2018, Gradishar 2009, Gradishar 2012 und die Metaanalyse von Miles 2013 dargestellt.</p> <p>Von diesen eingereichten Studien erscheinen aus Sicht des G-BA insbesondere die Publikationen von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 geeignet. Diesen liegt eine Phase II-Studie zugrunde, in welche Patientinnen mit zuvor unbehandeltem metastasierenden Brustkrebs in die Studienarme 1. nab-Paclitaxel 300mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) dreiwöchentlich, 2. nab-Paclitaxel 100mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich, 3. nab-Paclitaxel 150mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich sowie 4. Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> KOF</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>					
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 <b>taxanhaltige systemische Therapie</b> unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel <sup>b</sup>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 9, Tab. 6</p>	<p>Paclitaxel) als Vergleichstherapie heran. Nab-Paclitaxel ist nur zugelassen für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei Erwachsenen, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin enthaltende Therapie nicht angezeigt ist (5). 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 ist mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Paclitaxel (6). Der pU legt hierzu Daten aus verschiedenen Studien vor, die aber nach Bewertung des IQWiG nicht ausreichen, um die geforderte Vergleichbarkeit zu zeigen.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die vom pU vorgelegten acht Studien eignen sich nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich, der mindestens für eine Aussage zur Äquivalenz zu fordern ist. Das IQWiG legt für die AkdÄ nachvollziehbar dar, dass die vorgelegten Studien (sechs direkte Vergleiche von nab-Paclitaxel mit Paclitaxel, ein Vergleich mit Docetaxel sowie eine Metaanalyse) unzureichend sind, um eine Vergleichbarkeit zu belegen. Die angeführten Begründungen umfassen: keine Übereinstimmung des Anwendungsgebietes in drei Studien (7-9), keine Zulassung für Docetaxel in der Erstlinie in einer Studie (10), Zusammenfassung in einer Metaanalyse verschiedener, teils nicht zugelassener Therapien (11), deutliche Abweichung der Dosierung von nab-Paclitaxel in zwei Studien vs. der in der Studie IMpassion130 eingesetzten (12-14) sowie ein</p>	<p>dreiwöchentlich randomisiert wurden. Aus der Publikation Gradishar 2009 sind Ergebnisse zum Therapieansprechen (Progressionsfreies Überleben und Overall Response Rate) zu entnehmen. Daten zum Gesamtüberleben lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor, diese wurden innerhalb der Publikation aus dem Jahr 2012 dargestellt.</p> <p>Wenngleich die statistische Aussagekraft dieser Phase II-Studie begrenzt ist, und auch die Autoren darauf hinweisen, dass die Ergebnisse in einer Phase III-Studie zu bestätigen seien, erachtet der G-BA die Studie im Sinne einer best verfügbaren Evidenz als hinreichend geeignet, um für eine Beurteilung der Vergleichbarkeit im therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet von Atezolizumab zugelassenen Taxan, hier Docetaxel, herangezogen werden zu können. Diese Beurteilung erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die Studie IMpassion 130 mit nab-Paclitaxel als Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel geeignet sein kann.</p> <p>Darüber hinaus werden für diese Beurteilung die Stellungnahmen seitens klinischer Experten im vorliegenden Verfahren zu dieser Fragestellung herangezogen. Diese weisen insgesamt auf die Relevanz von nab-Paclitaxel in der vorliegenden Therapiesituation hin. Dies spiegelt sich auch in aktuellen Leitlinien wider, darunter auch der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), in welchen nab-Paclitaxel entweder explizit empfohlen wird oder aber von einer</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ungeeignetes Design (retrospektive Kohortenstudie, (15) und zudem u. a. fehlende Daten zur Verträglichkeit in einer Studie (15).</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass die vom pU vorgelegten Daten nicht ausreichend sind, um zu zeigen, dass nab-Paclitaxel im Nutzen tatsächlich vergleichbar ist mit einem Taxan, das im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms in der Erstlinientherapie zugelassen ist. Auch legt der pU keine Studie für einen adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator vor, der für die Bewertung von nab-Paclitaxel im Vergleich zu einer anthrazyklin-/taxanhaltigen Therapie in zugelassener Dosierung und Anwendung geeignet wäre.</p>	<p>Empfehlung zu einer Taxantherapie umfasst wird.</p> <p>Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die Studie IMpassion 130 mit nab-Paclitaxel als Komparator hinreichend geeignet ist, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vornehmen zu können. Angesichts vorhandener Alternativen sieht der G-BA die Wahl von nab-Paclitaxel als Komparator für die Studie IMpassion 130 jedoch kritisch und den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn aus dieser Studie limitiert. Es ist anhand entsprechender Einwände und Angaben in den Stellungnahmen festzustellen, dass eine Behandlung mit nab-Paclitaxel nur bedingt die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie IMpassion 130 regelhaft verwendeten Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich nab-Paclitaxel.</p> <p>In Bezug auf die Dosierung von nab-Paclitaxel wird in Leitlinien vorwiegend auf eine Dosierung von 125 mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich an den Tagen 1,8 und 15 eines 28 Tageszyklus abgestellt. Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde die in der IMpassion130-Studie angewandte Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch auch eine reduzierte Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> akzeptabel sein. In die vorliegende Studie wurden jedoch überwiegend Patienten, welche sich zu Studienbeginn in einem gemäß ECOG-Performance Status guten Allgemeinzustand befanden, eingeschlossen.</p> <p>Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und</p>



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender, relevanter Unsicherheiten rechtfertigt, nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneten Komparator für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte nab-Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 17 Dossier pU, Modul 4A S. 96, S. 101</p>	<p><b><u>Studie IMpassion 130</u></b> <b>Design (16-18)</b> Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab die multizentrische, internationale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie IMpassion130 vor. Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und</p>	<p><a href="#">Es wird auf die Kommentierung zu „Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie“ verwiesen.</a></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 108–110	<p>Verträglichkeit von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC. Es wurden 902 nicht wegen Metastasierung oder fortgeschrittenen Stadiums vorbehandelte Patientinnen eingeschlossen. Gewebe für eine PD-L1-Bestimmung musste verfügbar sein. Eine adjuvante Radio- und/oder Chemotherapie musste seit mehr als 12 Monaten abgeschlossen sein. Eine Randomisierung der Patientinnen erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (n = 451) bzw. in den Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (n = 451) der Studie. Hierbei wurde eine Stratifizierung nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger (neo)adjuvanter Taxantherapie (ja vs. nein) vorgenommen. Die Patientinnen erhielten in einem 28-Tage-Zyklus an den Tagen 1 und 15 jeweils 840 mg Atezolizumab bzw. Placebo. Nab-Paclitaxel wurde an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Die Studienbehandlung erfolgte bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression nach RECIST Version 1.1 oder inakzeptabler Toxizität.</p> <p>Der Population PD-L1 ≥ 1 % gehörten 369 Patientinnen (41 %) an: 185 Patientinnen Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 184 Patientinnen im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Der ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) lag bei 0 oder 1 (59,3 % bzw. 40,4 %). Eine vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie erhielten 65,6 % der Patientinnen; von ihnen 51,5 % ein Taxan und/oder 56,9 % ein Anthrazyklin. Diese Subpopulation umfasst auch Patientinnen, die auch für eine Anthrazyklinbehandlung geeignet sind, obwohl Paclitaxel als</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 7	<p>Monotherapie in der Erstlinie nur für Anthrazyklin ungeeignete Patientinnen zugelassen ist.</p> <p><u>Bewertung AkdÄ</u></p> <p>Eine nab-Paclitaxel-Monotherapie ist zugelassen für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin enthaltende Therapie nicht angezeigt ist (5). Die in der Zulassung zur Folgetherapie empfohlene Dosis beträgt 260 mg/m<sup>2</sup> q3w entsprechend einer 4-Wochendosis von 347 mg/m<sup>2</sup>. Eine Zulassung für die Erstlinientherapie besteht nicht. Ein hierfür gestellter Antrag bei der EMA wurde laut IQWiG-Dossierbewertung S. 7 vom pU wegen eines gegenüber Paclitaxel numerisch kürzeren Gesamtüberlebens (OS) zurückgezogen. Zudem entspricht die in der Studie eingesetzte Dosierung auch nicht der in der Nationalen VersorgungsLeitlinie empfohlenen Dosierung (19).</p> <p>Die in der IMpassion130-Studie für die Vergleichstherapie und experimentellen Arm gewählte nab-Paclitaxel-Dosis (100 mg/m<sup>2</sup> q3/4w) wurde prospektiv vergleichend getestet: Eine randomisierte Phase-II-Studie verglich zur Erstlinientherapie bei insgesamt 302 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom folgende vier Arme (20):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm A: nab-Paclitaxel 300 mg/m<sup>2</sup> q3w (4-Wochen-Dosis: 400 mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Arm B: nab-Paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> q3/4w (4-Wochen-Dosis: 300 mg/m<sup>2</sup>)</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm C: nab-Paclitaxel 150 mg/m<sup>2</sup> q3/4w (4-Wochendosis 450 mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Arm D: Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> q3w (4-Wochen-Dosis 100 mg/m<sup>2</sup>)</li> </ul> <p>In Arm B wurde das kürzeste OS beobachtet, signifikant kürzer als in Arm C (Hazard Ratio (HR) zugunsten Arm C: 0,575; p = 0,008). Die HR und Signifikanztestung für den Vergleich von Arm B mit Arm A und D wurden nicht mitgeteilt.</p> <p>Danach zeigt sich im OS für die niedrige nab-Paclitaxeldosis von 100 mg/m<sup>2</sup> q3/4w keine Gleichwertigkeit gegenüber nab-Paclitaxel in der für Folgetherapien zugelassenen Dosis oder gegenüber Docetaxel.</p>	
	<p><b>Endpunkte</b></p> <p>Der pU legt Ergebnisse aus einer Subgruppe mit Patientinnen PD-L1 ≥ 1 % der Studie Impassion130 vor.</p> <p>Die primären Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das OS, wobei vor Studienbeginn eine Subgruppenanalyse, u. a. nach der Expression von PD-L1 an tumorinfiltrierenden Lymphozyten, geplant war. Bei der Randomisierung erfolgte allerdings keine Prästratifizierung entsprechend diesem Merkmal.</p> <p>Der pU legt für die Patientinnen mit PD-L1 ≥ 1 % Daten vor, denen unterschiedliche Datenschnitte zugrunde liegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für OS, PFS, objektive Ansprechrate (ORR) und die Dauer des ORR zum 17.04.2018 und 02.01.2019</li> </ul>	<p>Im Dossier dargestellt wurde entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet die Teilpopulation der Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression ≥ 1 % der tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen. 185 Patienten im Prüfarm und 184 Patienten im Vergleichsarm entsprachen dieser Teilpopulation. Hinsichtlich demografischer und klinischer Charakteristika waren die beiden Studienarme auch nach Bildung der Teilpopulation ausgeglichen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 50</p> <p>Dossier pU Mpdul 4A S. 111, S. 116–120</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>für Symptome, Gesundheitszustand und Lebensqualität (QoL) zum 17.04.2018</li> <li>für die Safety-Daten zum 03.09.2018 (im Rahmen des FDA 3-Monate-Sicherheitsupdates, der Zeitpunkt war nicht präspezifiziert).</li> </ul> <p>Ab 07.09.2016 konnten Patientinnen ggf. auch nach Progress des Mammakarzinoms unter Entblindung weiter Atezolizumab erhalten und ab 28.09.2018 auch ohne Progression vom Placebo- in den Atezolizumab-Arm wechseln.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>OS in der Subpopulation PD-L1 ≥ 1 %</i></p> <p>Das OS war ein ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie. Das OS wurde als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache definiert.</p> <p>Die Ergebnisse zur Endpunktkategorie Mortalität sowie die dazu gehörigen Subgruppenanalysen sind in Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Gesamtüberleben – Population PD-L1 ≥ 1 %</p> <table border="1" data-bbox="315 1077 1191 1369"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 1077 645 1182">IMpassion 130</th> <th data-bbox="645 1077 920 1182">Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th> <th data-bbox="920 1077 1191 1182">Placebo + nab-Paclitaxel N = 184</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 1182 1191 1230"><b>ITT-Population</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 1230 1191 1270"><b>Datenschnitt vom 17.04.2018 – 1. Analyse</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1270 645 1310">Anzahl Ereignisse n (%)</td> <td data-bbox="645 1270 920 1310">64 (34,6)</td> <td data-bbox="920 1270 1191 1310">88 (47,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1310 645 1369">Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens:</td> <td data-bbox="645 1310 920 1369">25,0 (22,6; NE)</td> <td data-bbox="920 1310 1191 1369">15,5 (13,1–19,4)</td> </tr> </tbody> </table>	IMpassion 130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184	<b>ITT-Population</b>			<b>Datenschnitt vom 17.04.2018 – 1. Analyse</b>			Anzahl Ereignisse n (%)	64 (34,6)	88 (47,8)	Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens:	25,0 (22,6; NE)	15,5 (13,1–19,4)	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (Hazard Ratio (HR): 0,71; [95 %- Konfidenzintervall (KI): 0,54; 0,93]; p-Wert = 0,013). Im Median ist das Gesamtüberleben im Prüfarm um 7 Monate gegenüber dem Vergleichsarm verlängert (25,0 vs. 18,0 Monate).</p> <p>Es zeigt sich in der Studie somit ein deutlich positiver Effekt von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel.</p>
IMpassion 130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184															
<b>ITT-Population</b>																	
<b>Datenschnitt vom 17.04.2018 – 1. Analyse</b>																	
Anzahl Ereignisse n (%)	64 (34,6)	88 (47,8)															
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens:	25,0 (22,6; NE)	15,5 (13,1–19,4)															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="315 389 645 432">Monate (95 % CI)<sup>a</sup></td> <td data-bbox="645 389 920 432"></td> <td data-bbox="920 389 1189 432"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 432 645 528">stratifizierte Analyse<sup>b</sup>: HR (95 % CI) p-Wert<sup>c</sup></td> <td colspan="2" data-bbox="645 432 1189 528">0,62 (0,45–0,86) 0,0035</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 528 1189 571"><b>Datenschnitt vom 02.01.2019 – 2. Analyse</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 571 645 614">Anzahl Ereignisse n (%)</td> <td data-bbox="645 571 920 614">94 (50,8)</td> <td data-bbox="920 571 1189 614">110 (59,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 614 645 710">Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens: Monate (95 % CI)<sup>a</sup></td> <td data-bbox="645 614 920 710">25,0 (19,5–30,7)</td> <td data-bbox="920 614 1189 710">18,0 (13,6–20,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 710 645 805">stratifizierte Analyse<sup>b</sup>: HR (95 % CI) p-Wert<sup>c</sup></td> <td colspan="2" data-bbox="645 710 1189 805">0,71 (0,54–0,93) 0,0133</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 805 1189 1023">                     a: nach Brookmeyer-Crowley                      b: stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)                      c: Log-Rank-Test                      HR: Hazard Ratio; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: nicht erreicht                 </td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 1023 1189 1385">                     Zum Zeitpunkt der 2. Analyse des OS waren in der Population PD-L1 ≥ 1 % insgesamt 204 Todesfälle aufgetreten: 94 (50,8 %) unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel und 110 (59,8 %) unter Placebo + nab-Paclitaxel. Das mediane OS betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 25,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 18,0 Monate. Es zeigte sich ein Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR 0,71; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,54–0,93; p = 0,0133), der aber auch nach Einschätzung der Autoren wegen des hierarchischen Testansatzes nur einen exploratorischen Charakter                 </td> </tr> </table>	Monate (95 % CI) <sup>a</sup>			stratifizierte Analyse <sup>b</sup> : HR (95 % CI) p-Wert <sup>c</sup>	0,62 (0,45–0,86) 0,0035		<b>Datenschnitt vom 02.01.2019 – 2. Analyse</b>			Anzahl Ereignisse n (%)	94 (50,8)	110 (59,8)	Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens: Monate (95 % CI) <sup>a</sup>	25,0 (19,5–30,7)	18,0 (13,6–20,1)	stratifizierte Analyse <sup>b</sup> : HR (95 % CI) p-Wert <sup>c</sup>	0,71 (0,54–0,93) 0,0133		a: nach Brookmeyer-Crowley b: stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein) c: Log-Rank-Test HR: Hazard Ratio; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: nicht erreicht			Zum Zeitpunkt der 2. Analyse des OS waren in der Population PD-L1 ≥ 1 % insgesamt 204 Todesfälle aufgetreten: 94 (50,8 %) unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel und 110 (59,8 %) unter Placebo + nab-Paclitaxel. Das mediane OS betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 25,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 18,0 Monate. Es zeigte sich ein Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR 0,71; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,54–0,93; p = 0,0133), der aber auch nach Einschätzung der Autoren wegen des hierarchischen Testansatzes nur einen exploratorischen Charakter			
Monate (95 % CI) <sup>a</sup>																										
stratifizierte Analyse <sup>b</sup> : HR (95 % CI) p-Wert <sup>c</sup>	0,62 (0,45–0,86) 0,0035																									
<b>Datenschnitt vom 02.01.2019 – 2. Analyse</b>																										
Anzahl Ereignisse n (%)	94 (50,8)	110 (59,8)																								
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens: Monate (95 % CI) <sup>a</sup>	25,0 (19,5–30,7)	18,0 (13,6–20,1)																								
stratifizierte Analyse <sup>b</sup> : HR (95 % CI) p-Wert <sup>c</sup>	0,71 (0,54–0,93) 0,0133																									
a: nach Brookmeyer-Crowley b: stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein) c: Log-Rank-Test HR: Hazard Ratio; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: nicht erreicht																										
Zum Zeitpunkt der 2. Analyse des OS waren in der Population PD-L1 ≥ 1 % insgesamt 204 Todesfälle aufgetreten: 94 (50,8 %) unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel und 110 (59,8 %) unter Placebo + nab-Paclitaxel. Das mediane OS betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 25,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 18,0 Monate. Es zeigte sich ein Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR 0,71; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,54–0,93; p = 0,0133), der aber auch nach Einschätzung der Autoren wegen des hierarchischen Testansatzes nur einen exploratorischen Charakter																										

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
Dossier pU Modul 4A S. 122, S. 126	<p>besitzt (17;21).</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>PFS</i></p> <p>Das PFS war ein ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie. Das PFS war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Zeitpunkt des Auftretens einer Krankheitsprogression, bewertet durch den Prüfarzt (INV-PFS) gemäß RECIST Version 1.1-Kriterien, oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat.</p> <p>Tabelle 3: Progressionsfreies Überleben – Population PD-L <math>\geq</math> 1 %, IRC-bewertet</p> <table border="1" data-bbox="315 836 1193 1378"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 836 607 943">IMpassion 130</th> <th data-bbox="607 836 902 943">Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th> <th data-bbox="902 836 1193 943">Placebo + nab-Paclitaxel N = 184</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 943 1193 991"><b>ITT-Population</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 991 1193 1031"><b>Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1031 607 1070">Anzahl Ereignisse n (%)</td> <td data-bbox="607 1031 902 1070">129 (69,7)</td> <td data-bbox="902 1031 1193 1070">143 (77,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1070 607 1166">Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS: Monate (95 % CI)<sup>a</sup></td> <td data-bbox="607 1070 902 1166">7,4 (5,7–8,8)</td> <td data-bbox="902 1070 1193 1166">4,0 (3,7–5,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1166 607 1262">stratifizierte Analyse<sup>b</sup>: HR (95 % CI) p-Wert<sup>c</sup></td> <td colspan="2" data-bbox="607 1166 1193 1262">0,63 (0,50–0,81) 0,0002</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 1262 1193 1302"><b>Datenschnitt vom 02.01.2019 – ergänzende Analyse</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1302 607 1342">Anzahl Ereignisse n (%)</td> <td data-bbox="607 1302 902 1342">134 (72,4)</td> <td data-bbox="902 1302 1193 1342">150 (81,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1342 607 1378">Kaplan-Meier-Schätzer</td> <td data-bbox="607 1342 902 1378">7,4 (5,7–9,0)</td> <td data-bbox="902 1342 1193 1378">4,0 (3,7–5,6)</td> </tr> </tbody> </table>	IMpassion 130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184	<b>ITT-Population</b>			<b>Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse</b>			Anzahl Ereignisse n (%)	129 (69,7)	143 (77,7)	Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS: Monate (95 % CI) <sup>a</sup>	7,4 (5,7–8,8)	4,0 (3,7–5,6)	stratifizierte Analyse <sup>b</sup> : HR (95 % CI) p-Wert <sup>c</sup>	0,63 (0,50–0,81) 0,0002		<b>Datenschnitt vom 02.01.2019 – ergänzende Analyse</b>			Anzahl Ereignisse n (%)	134 (72,4)	150 (81,5)	Kaplan-Meier-Schätzer	7,4 (5,7–9,0)	4,0 (3,7–5,6)	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben bewertet durch den Prüfarzt (INV-PFS) stellt einen ko-primären Endpunkt der Studie IMpassion130 dar. Das PFS ist operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und Zeitpunkt des Auftretens einer Krankheitsprogression bewertet durch den Prüfarzt und basierend auf den RECIST v1.1-Kriterien oder Eintreten des Todes jeglicher Ursache.</p> <p>Unter Therapie mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel zeigt sich ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu nab-Paclitaxel (7,5 vs. 5,3 Monate; HR: 0,63; [95 % - KI: 0,50; 0,080]; p-Wert &lt; 0,0001).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST v1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens</p>
IMpassion 130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184																											
<b>ITT-Population</b>																													
<b>Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse</b>																													
Anzahl Ereignisse n (%)	129 (69,7)	143 (77,7)																											
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS: Monate (95 % CI) <sup>a</sup>	7,4 (5,7–8,8)	4,0 (3,7–5,6)																											
stratifizierte Analyse <sup>b</sup> : HR (95 % CI) p-Wert <sup>c</sup>	0,63 (0,50–0,81) 0,0002																												
<b>Datenschnitt vom 02.01.2019 – ergänzende Analyse</b>																													
Anzahl Ereignisse n (%)	134 (72,4)	150 (81,5)																											
Kaplan-Meier-Schätzer	7,4 (5,7–9,0)	4,0 (3,7–5,6)																											

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
Dossier pU Mpdul 4A S. 129, S. 132–133	<table border="1"> <tr> <td>des medianen PFS: Monate (95 % CI)<sup>a</sup></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	des medianen PFS: Monate (95 % CI) <sup>a</sup>			bleibt davon unberührt.
	des medianen PFS: Monate (95 % CI) <sup>a</sup>				
	<table border="1"> <tr> <td>stratifizierte Analyse<sup>b</sup>: HR (95 % CI) p-Wert<sup>c</sup></td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0,67 (0,53–0,85) 0,0008</td> </tr> </table>	stratifizierte Analyse <sup>b</sup> : HR (95 % CI) p-Wert <sup>c</sup>	0,67 (0,53–0,85) 0,0008		
stratifizierte Analyse <sup>b</sup> : HR (95 % CI) p-Wert <sup>c</sup>	0,67 (0,53–0,85) 0,0008				
<p>a: nach Brookmeyer-Crowley                      b: stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)                      c: Log-Rank-Test                      CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;                      PFS: progressionsfreies Überleben</p>					
<p>Zum Zeitpunkt der Primäranalyse des PFS wurden insgesamt 295 PFS-Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen durch die Prüfarzte beobachtet. Dabei hatten weniger Patientinnen im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (138; 74,6 %) ein Ereignis als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (157; 85,3 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR 0,62; 95 % CI 0,49–0,78; <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>Das mediane PFS betrug 7,5 Monate im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 5,0 Monate im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm und wurde damit durch die Gabe von Atezolizumab + nab-Paclitaxel statistisch signifikant um 2,5 Monate verlängert.</p> <p><i>ORR und Dauer des objektiven Ansprechens (DOR)</i></p> <p>ORR und DOR stellten sekundäre Endpunkte dar.</p> <p>Zur Primäranalyse betrug die durch den Prüfarzt bewertete ORR im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 58,9 % (n = 109) und im</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativem Mammakarzinom (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression <math>\geq</math></p>				



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 138, S. 143</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 160, S. 164</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 184,</p>	<p>Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 42,6 % (n = 78) und war unter der Therapie mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel statistisch signifikant höher als unter Placebo + nab-Paclitaxel. Das relative Risiko (RR) betrug 1,39 (95 % CI 1,14–1,70) mit p = 0,0014.</p> <p>Zur Primäranalyse betrug die mediane DOR im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 8,5 Monate und war damit 3,0 Monate länger als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm mit einem Median von 5,5 Monaten. Es lag ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu der mit Placebo + nab-Paclitaxel vor (HR 0,56; 95 % CI 0,39–0,81; p = 0,0017).</p> <p>Die Ergebnisse zur ORR und DOR wurden in der ergänzenden Analyse vom 02.01.2019 jeweils bestätigt.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p><i>EORTC QLQ-30</i></p> <p>Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für sieben der acht Symptomskalen. Für Schmerz zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen <i>zuungunsten</i> von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR 1,34 ;95 % CI 1,03–1,76; p = 0,0312).</p> <p><u>Gesundheitsstatus</u></p> <p><i>EQ-5D-VAS</i></p> <p>Es zeigte sich bei der EQ-5D-VAS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR 1,07; 95 % CI 0,82–1,40; p = 0,5896).</p>	<p>1% aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, liegen Daten aus der Studie IMpassion130 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Der Komparator nab-Paclitaxel ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Der G-BA gelangte jedoch zu der Beurteilung, dass die Studie IMpassion 130 mit nab-Paclitaxel als Komparator hinreichend geeignet ist, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vornehmen zu können. Angesichts vorhandener Alternativen sieht der G-BA die Wahl von nab-Paclitaxel als Komparator für die Studie IMpassion 130 kritisch und den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn aus dieser Studie limitiert. Es ist anhand entsprechender Einwände und Angaben in den Stellungnahmen festzustellen, dass eine Behandlung mit nab-Paclitaxel nur bedingt die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie IMpassion 130 regelhaft verwendeten Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich nab-Paclitaxel.</p> <p>In Bezug auf die Dosierung von nab-Paclitaxel wird in Leitlinien vorwiegend auf eine Dosierung von 125 mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich an den Tagen 1,8 und 15 eines 28 Tageszyklus abgestellt. Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde die in der IMpassion130-Studie angewandte Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch auch eine reduzierte Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> akzeptabel sein. In die vorliegende Studie wurden jedoch überwiegend Patienten,</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 187–193	<p><u>Verträglichkeit</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) in der Population PD-L1 ≥ 1 %</i></p> <p>Es zeigte sich in der Zeit bis zum Ereignis kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR 1,13; 95 % CI 0,92–1,39; p = 0,2418).</p> <p><i>UE Grad 3 und 4 in der Population PD-L1 ≥ 1 %</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 97 Patientinnen (52,4 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm</li> <li>• 73 Patientinnen (40,3 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm</li> </ul> <p>Der pU schreibt hierzu: Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 3–4 (HR 1,20; 95 % CI 0,89–1,63; p = 0,2337).</p> <p>Kumulative Inzidenz therapiebedingter UE Grad 3 und 4 in der Population PD-L1 ≥ 1 %:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 76 Patientinnen (41,1 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm</li> <li>• 49 Patientinnen (27,1 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm</li> </ul> <p><i>UE Grad 5 (Todesfälle)</i></p> <p>Im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm sind 2 Patientinnen (1,1 %) verstorben (UE Grad 5), verglichen mit einer Patientin (0,6 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (kein signifikanter Unterschied).</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>Kumulative Inzidenz:</p>	<p>welche sich zu Studienbeginn in einem gemäß ECOG-Performance Status guten Allgemeinzustand befanden, eingeschlossen. Dabei sind dennoch relevante Unsicherheiten zu berücksichtigen. Angesichts vorhandener Alternativen sieht der G-BA die Wahl von nab-Paclitaxel als Komparator für die Studie IMpassion 130 kritisch.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie IMpassion130 ein statistisch signifikanter, deutlich positiver Effekt für Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel für den Endpunkt „Schmerz“. In den weiteren Symptomskalen sowie im Gesundheitszustand liegen keine Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität zeigt sich kein Vor- oder Nachteil für Atezolizumab + nab-Paclitaxel.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile hinsichtlich des Abbruchs wegen UEs und im Detail bei spezifischen UEs unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel.</p> <p>In der Gesamtschau stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben Nachteile in Endpunkten der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen gegenüber. Diese Nachteile werden als relevant erachtet, sie stellen den positiven Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens jedoch nicht in Frage. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich des Komparators nab-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 43 Patientinnen (23,2 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm</li> <li>• 31 Patientinnen (17,1 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm</li> </ul> <p>Der pU schreibt hierzu: Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Eintritt eines SUE (HR 1,17; 95 % CI 0,74–1,87; p = 0,5007).</p> <p>Kumulative Inzidenz therapiebedingter SUE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 21 Patientinnen (11,4 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm</li> <li>• 14 Patientinnen (7,7 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm</li> </ul> <p><i>Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</i></p> <p>Kumulative Inzidenz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 37 Patientinnen (20,0 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm</li> <li>• 13 Patientinnen (7,2 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm</li> </ul> <p>Der pU schreibt hierzu: Der Unterschied für die Zeit bis zum Eintritt eines Behandlungsabbruchs aufgrund von UE <i>zuungunsten</i> von Atezolizumab + nab-Paclitaxel ist signifikant (HR: 2,34; 95 % CI 1,24–4,41; p = 0,0068).</p> <p><u>Bewertung AkdÄ</u></p> <p>Eine Behandlung von Patientinnen mit TNBC und PD-L1 <math>\geq 1</math> % in der Erstlinie mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel zeigt gegenüber einer Therapie mit Placebo + nab-Paclitaxel nominell einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des OS zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel, der wegen des hierarchischen Testansatzes nur exploratorischen Charakter besitzt. Die</p>	<p>Paclitaxel kann der auf Basis der Ergebnisse aus der Studie IMPassion 130 festgestellte Zusatznutzen in seinem Ausmaß nicht quantifiziert werden.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 189 ff	entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven beider Arme treffen sich nach 33 Monaten. Hinsichtlich der Verträglichkeit bestehen signifikante Unterschiede für den Term Behandlungsabbruch <i>zuungunsten</i> von Atezolizumab + nab-Paclitaxel. Bei den UE Grad 3–4, den therapiebedingten UE Grad 3–4 sowie den SUE Grad 3–4 und den therapiebedingten SUE Grad 3–4 besteht jedoch ein deutlicher numerischer Unterschied der kumulativen Inzidenz sowohl im ITT- als auch im PD-L1- $\geq$ 1%-Arm. Hierzu liegen keine Signifikanzberechnungen vor ((22), Tabelle 45, S. 84). Der pU führt zu den UE nur statistische Berechnungen für die Zeit bis zum Ereignis durch. UE durch PD-L1-Inhibitoren treten jedoch deutlich später auf als UE durch zytostatische Chemotherapie, daher ist für die Toxizitätsbeurteilung die kumulative Inzidenz entscheidend. Das vom pU gewählte Verfahren vermindert Ausmaß und Signifikanz des Unterschiedes bei den UE. Insgesamt ist die Toxizität im Verum-Arm höher zu bewerten.	
	<p><b><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Die gewählte nicht zulassungskonforme und niedrig dosierte Vergleichstherapie mit nab-Paclitaxel lässt keine Ableitung eines Zusatznutzens zu. Die Toxizität von Atezolizumab/nab-Paclitaxel ist höher als die Toxizität im Vergleichsarm zu bewerten. Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zur ZVT bei Patientinnen mit TNBC, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, keine geeigneten Daten vorgelegt hat.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Atezolizumab.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>Atezolizumab wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumoren eine PD-L1-Expression <math>\geq</math> 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:</p> <p>Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens Ergebnisse der Studie IMpassion 130 vorgelegt. In dieser wird Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber einer Monotherapie mit nab-Paclitaxel verglichen.</p> <p>nab-Paclitaxel ist in der zu bewertenden Therapiesituation nicht zugelassen. Um einen hinreichend vergleichbaren therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan zu belegen, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien im Dossier dargestellt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren wird nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneter Komparator für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Hieraus können keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit von nab-Paclitaxel in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden.</p> <p>Bezüglich der Mortalität liegt ein statistisch signifikanter, deutlich</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>positiver Effekt für Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel vor.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Atezolizumab + nab-Paclitaxel für den Endpunkt „Schmerz“. Aus den weiteren Endpunkten zur Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand liegen weder Vor- noch Nachteile vor.</p> <p>Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität.</p> <p>Innerhalb der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich vereinzelt Nachteile für Atezolizumab + nab-Paclitaxel hinsichtlich des Endpunktes „Abbruch wegen UEs“ und im Detail im Bereich der spezifischen UEs.</p> <p>Die Nachteile stellen den positiven Effekt auf das Gesamtüberleben jedoch nicht in Frage. Aufgrund von verbleibenden, relevanten Unsicherheiten in Bezug auf den in der Studie IMpassion130 verwendeten Komparator nab-Paclitaxel kann der festgestellte Zusatznutzen in seinem Ausmaß nicht quantifiziert werden.</p> <p>In der Gesamtschau liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p>
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Ein Zusatznutzen von Atezolizumab zusätzlich zu nab-Paclitaxel gegenüber der vom G-BA benannten ZVT ist für die AkdÄ nicht belegt.</p>	<p><u><a href="#">Es wird auf die Kommentierung zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens verwiesen.</a></u></p>

## Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG: Fachinformation "Tecentriq® 840 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: September 2019.
2. European Medicines Agency (EMA): Imfinzi® - Durvalumab: European Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfizi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_de.pdf) (letzter Zugriff: 13. Januar 2020). Amsterdam, 30. Oktober 2019.
3. European Medicines Agency (EMA): Bavencio® - Avelumab: European Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_de.pdf) (letzter Zugriff: 13. Januar 2020). Amsterdam, 4. November 2019.
4. European Medicines Agency (EMA): Tecentriq® - Atezolizumab: European Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf) (letzter Zugriff: 13. Januar 2020). Amsterdam, 23. Oktober 2019.
5. Celgene Europe B.V.: Fachinformation "Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension". Stand: November 2019.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2016-B-007; Atezolizumab [unveröffentlicht]. Berlin, 2016.
7. Gianni L, Mansutti M, Anton A 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: 302-308.
8. Schneeweiss A, Jackisch C, Schmatloch S et al.: Abstract GS3-05: 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 Research* 2018; 78.
9. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A 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: 345-356.
10. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S 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: 3611-3619.
11. Miles DW, Dieras V, Cortes J et al.: First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol* 2013; 24: 2773-2780.
12. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N 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: 7794-7803.
13. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A 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: 2361-2369.
14. European Medicines Agency (EMA): Abraxane® - Paclitaxel: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abraxane-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abraxane-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 14. Januar 2020). London, 4. Februar 2008.

15. Luhn P, Chui SY, Hsieh AF et al.: Comparative effectiveness of first-line nab-paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in triple-negative breast cancer. *J Comp Eff Res* 2019; 8: 1173-1185.
16. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al.: Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer (Supplement). *N Engl J Med* 2018; 379: 2108-2121.
17. Schmid P, Rugo HS, Adams S et al.: Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 44-59.
18. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al.: Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2108-2121.
19. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OLI\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2019-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2019-08.pdf) (letzter Zugriff: 13. Januar 2020). AWMF-Register-Nummer: 032/045OL. Langversion 4.2, Stand: August 2019.
20. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S 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: 313-321.
21. Schmid P, Rugo HS, Adams S et al.: Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (Supplement). *Lancet Oncol* 2020; 21: 44-59.
22. European Medicines Agency (EMA): Tecentriq® - Atezolizumab: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0017-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0017-epar-assessment-report-extension_en.pdf) (letzter Zugriff: 15. Januar 2020). Amsterdam, 27. Juni 2019.



## 5.9 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	23. Januar 2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentriq®)
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Atezolizumab (Tecentriq®) ist das erste Verfahren zu einem Immuncheckpoint-Inhibitor in der Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms. Die Zulassung ist beschränkt auf Patientinnen* mit triple-negativem Mammakarzinom ohne vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige, systemische Therapie</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Eingesetzt werden auch Carboplatin und <i>nab</i>-Paclitaxel.</li> </ul>		G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige, systemische Therapie	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>			
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige, systemische Therapie	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																		

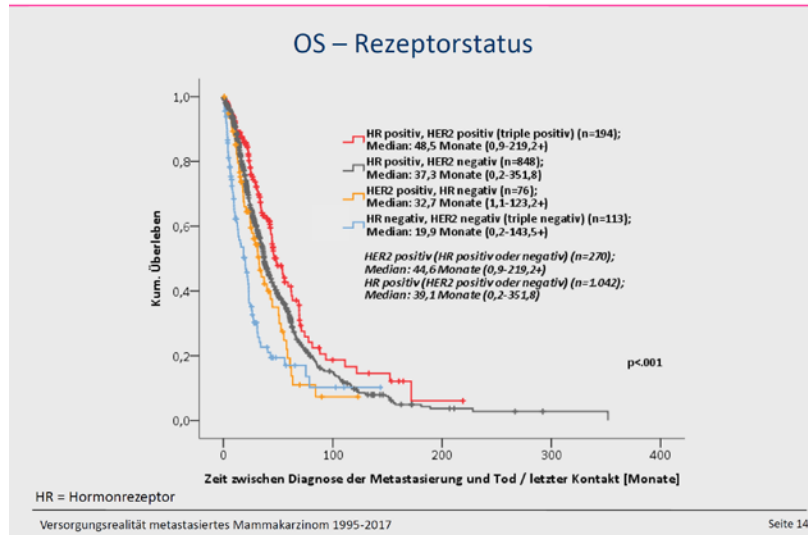
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorteil von <i>nab</i>-Paclitaxel als Taxan ist die bessere Verträglichkeit bei mindestens gleicher Wirksamkeit.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von <i>nab</i>-Paclitaxel + Atezolizumab vs <i>nab</i>-Paclitaxel die internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie IMpassion130.</li> <li>• Atezolizumab führt in der Gesamtpopulation und vor allem in der Gruppe der Patientinnen mit einer PD-L1-Expression <math>\geq 1\%</math> zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Steigerung der Überlebensrate nach 2 Jahren.</li> <li>• Die Nebenwirkungen entsprechen der Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren.</li> <li>• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Atezolizumab den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).</li> </ul> <p>Atezolizumab ist eine wirksame Therapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem/metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom und Expression von PD-L1.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor der Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 auf 70.200 geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 29,5% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung, Komorbidität,</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Vortherapie und den Wünschen der Patientin [2, 3, 4, 5].	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Therapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom beruhen weitgehend auf einer histopathologischen Klassifikation von Subtypen, basierend auf der Expression von Hormonrezeptoren sowie HER2 und auf der Wachstumskinetik [6]. Als triple negativ werden Mammakarzinome mit fehlender Expression von Östrogenrezeptor (ER, &lt;1% positive Zellen), Progesteronrezeptor (PR &lt;1% positive Zellen) und HER-2 (Score <math>\leq 2</math> und FISH negativ) klassifiziert. Das triple-negative Mammakarzinom ist biologisch heterogen. Beim invasiv duktalem Karzinom entspricht das triple-negative Karzinom dem molekularen Subtyp „basal-like“. Diese Patientinnen haben eine ungünstige Prognose mit einem erhöhten Rezidivrisiko, siehe Abbildung 1 mit Daten aus einem deutschen Register zu Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom [7].</p> <p><b>Abbildung 1: Überlebenszeit von Patientinnen in Abhängigkeit vom HR-Rezeptorstatus [7]</b></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---



Diese Langzeitdaten werden unterstützt durch Analysen aus dem deutschen PRAEGNANT-Register, die ebenfalls eine signifikant schlechtere Prognose für diese Patientengruppe zeigen [8]. Die schlechte Prognose der Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom im Vergleich zu den anderen Subtypen des Mammakarzinoms ist wesentlich durch das schlechte Ansprechen auf systemische Therapie bedingt. In einer aktuellen Übersicht liegt die Ansprechrate bei 23%, das mediane progressionsfreie Überleben bei 5,4 Monaten und die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 17,5 Monaten. Wirksam sind Zytostatika derselben Substanzklassen, die auch bei anderen Subgruppen des metastasierten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
<p>Mammakarzinoms eingesetzt werden, einschl. Mikrotubulus-Inhibitoren, Anthrazyklinen, Alkylanzien und Nukleosid-Analoga, auch in Kombination. Eine relativ höhere Ansprechrate beim triple negativen Mammakarzinom wird für Platinderivate beschrieben, insbesondere bei Vorliegen von Keimbahnmutationen der BRCA-Gene.</p> <p>In den vergangenen Jahren gab es kaum Fortschritte in der Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms. Als neues Arzneimittel wurde nur der PARP-Inhibitor Olaparib bei Patientinnen zugelassen, bei denen eine mit BRCA1/2 Mutation nachgewiesen wurde. Diese Situation ändert sich jetzt durch die Immuncheckpoint-Inhibitoren. In nicht-randomisierten Studien zeigt sich eine Wirksamkeit von PD-1- und PD-L1-Inhibitoren. Aktuelle Daten aus klinischen Studien zur systemischen Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom sind in <a href="#">Tabelle 2</a> zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Systemische Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit fortgeschrittenem/metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom</b></p> <table border="1" data-bbox="147 1046 1153 1369"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>4</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> <th>ÜLZ<sup>5</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Adams, 2018 [9]</td> <td>triple negative</td> <td></td> <td>Pembrolizumab</td> <td>170</td> <td>5,3<sup>7</sup></td> <td>2,0<sup>7</sup></td> <td>9,0</td> </tr> <tr> <td>Adams, 2018</td> <td>triple negativ,</td> <td></td> <td>Pembrolizumab</td> <td>84</td> <td>21,4</td> <td>2,1</td> <td>18,0</td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )	Adams, 2018 [9]	triple negative		Pembrolizumab	170	5,3 <sup>7</sup>	2,0 <sup>7</sup>	9,0	Adams, 2018	triple negativ,		Pembrolizumab	84	21,4	2,1	18,0							
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )																								
Adams, 2018 [9]	triple negative		Pembrolizumab	170	5,3 <sup>7</sup>	2,0 <sup>7</sup>	9,0																								
Adams, 2018	triple negativ,		Pembrolizumab	84	21,4	2,1	18,0																								

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
[10]	PD-L1+												
Schmid, 2018 [11]	triple negative	<i>nab-</i> Paclitaxel + Placebo	<i>nab-</i> Paclitaxel + Atezolizumab	90 2	45,9 vs 56	vs	5,5 vs 7,2	vs	17,6 vs 21,3	vs			
					p < 0,0001		p = 0,002		p = 0,08				
Schmid, 2018 [11]	triple negativ, PD-L1+	<i>nab-</i> Paclitaxel + Placebo	<i>nab-</i> Paclitaxel + Atezolizumab	36 9	42,6 vs 58,9	vs	5,3 vs 7,5	vs	18,0 vs 25,0	vs			
							0,63		0,71				
							p < 0,001		p = 0,0133				
Emens, 2018 [12]	triple negative		Atezolizumab	11 6	24,0		1,4		17,6				
Dirix, 2018 [13]	triple negative		Avelumab	58	5,2		5,9		9,2				

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; <sup>6</sup> gBRCA mut – Keimbahnmutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen; <sup>7</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. s. - nicht signifikant; <sup>9</sup> n. e. - nicht erreicht;

Atezolizumab ist ein PD-L1-Inhibitor. Es wurde im März 2019 von der FDA und im

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
August 2019 von der EU für das Mammakarzinom zugelassen.	



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgen den Zulassungsbestimmungen und weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-5]. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich in der Zulassungsstudie für <i>nab</i>-Paclitaxel als Chemotherapie im Kontrollarm entschieden. <i>Nab</i>-Paclitaxel ist eine von mehreren Optionen in dieser Behandlungssituation. Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 3: Systemische Therapie mit Taxanen bei Patientinnen mit fortgeschrittenem / metastasiertem Mammakarzinom</b></p> <table border="1" data-bbox="277 1118 1265 1369"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup> (%)</th> <th>PFÜ<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> <th>ÜLZ<sup>5</sup> (HR<sup>2</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mauri, 2010 [14]</td> <td>Erstlinie und spätere</td> <td>Docetaxel / Paclitaxel</td> <td>Docetaxel / Paclitaxel</td> <td>177 2</td> <td>1,20<sup>6</sup> p &lt;</td> <td>n. s.<sup>8</sup></td> <td>0,78<sup>6</sup> p = 0,001</td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (%)	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>2</sup> )	Mauri, 2010 [14]	Erstlinie und spätere	Docetaxel / Paclitaxel	Docetaxel / Paclitaxel	177 2	1,20 <sup>6</sup> p <	n. s. <sup>8</sup>	0,78 <sup>6</sup> p = 0,001	<p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Da das Anwendungsgebiet sich auf den dreifach-negativen Rezeptorstatus bezieht, werden keine endokrinen Therapien sowie Therapien, die ausschließlich bei HER2-positivem Brustkrebs angezeigt sind, berücksichtigt.</p> <p>Die Evidenz für Therapieoptionen im Anwendungsgebiet bezieht sich nur zum Teil explizit auf die Patientenpopulation mit nachgewiesenem dreifach-negativen Brustkrebs. Auch in den Therapieempfehlungen der Leitlinien wird das Merkmal „dreifach-negativer Brustkrebs“ überwiegend nicht explizit adressiert, eine entsprechende Differenzierung ergibt sich jedoch aufgrund distinkter Empfehlungen für Patientinnen mit HER2-positivem bzw. Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs.</p> <p>Demnach stellt die zytotoxische Chemotherapie den Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten oder</p>
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (%)	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>2</sup> )											
Mauri, 2010 [14]	Erstlinie und spätere	Docetaxel / Paclitaxel	Docetaxel / Paclitaxel	177 2	1,20 <sup>6</sup> p <	n. s. <sup>8</sup>	0,78 <sup>6</sup> p = 0,001											

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		alle 3 Wochen	wöchentlich		0,0001				<p>nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen dreifach-negativen Brustkrebs dar. Auf Basis von Empfehlungen in den Leitlinien soll die Chemotherapie ein Anthrazyklin oder ein Taxan enthalten. Dabei stellt sowohl die Monochemotherapie mit einem Anthrazyklin oder einem Taxan als auch die Kombinationstherapie eine etablierte Behandlungsoption dar. Unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen kommen demnach als Monotherapien Doxorubicin, Doxorubicin liposomal, Epirubicin und Docetaxel, sowie Paclitaxel in Betracht.</p> <p>Die Kombinationstherapie besteht vorwiegend aus der Kombination verschiedener Chemotherapien, darunter ein Anthrazyklin oder ein Taxan oder beide in Kombination. In Frage kommende Kombinationstherapien gemäß Evidenz und Zulassung sind Paclitaxel in Kombination mit einem Anthrazyklin (Epirubicin + Paclitaxel) sowie in Kombination mit Gemcitabin, Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin sowie in Kombination mit Capecitabin, Doxorubicin (auch liposomal) + Cyclophosphamid, Epirubicin + Cyclophosphamid, Epirubicin + Docetaxel sowie Epirubicin + Paclitaxel.</p> <p>Die Kombinationschemotherapie weist stärkere Effekte auf, ist aber auch mit stärkeren Nebenwirkungen belastet. Sie kann z.B. bei raschem Tumorwachstum oder starken</p>
Gradishar, 2005 [15]	Erstlinie und spätere	Paclitaxel alle 3 Wochen	nab- Paclitaxel alle 3 Wochen	454	19 vs 33 <sup>7</sup> p = 0,001	0,75 p = 0,006		n. s.	
Gradishar, 2009 [16]	Erstlinie	Docetaxel alle 3 Wochen	nab- Paclitaxel 150 mg wöchentlich	148	35 vs 49	7,5 vs 12,9 0,495 p = 0,0065			
			nab- Paclitaxel 100 mg wöchentlich	150	35 vs 45	7,5 vs 12,8			

<sup>1</sup> N – Anzahl Patientinnen; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> PFÜ – Progressionsfreies Überleben; <sup>4</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ – Gesamtüberleben, in Monaten; <sup>6</sup> **Hazard Ratio in roter Farbe** – Vorteil für Kontrolle; **Hazard Ratio in grüner Farbe** – Vorteil für Neue Therapie; <sup>7</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Neue Therapie;</b> <sup>8</sup>n. s. – nicht signifikant;</p> <p>Die optimale Wahl des Taxans und das Dosisintervall ist Gegenstand multipler Diskussionsforen und Veröffentlichungen [14-16]. Die kurze Zusammenfassung ist:</p> <p><b>Dosisintervall: alle 3 Wochen oder wöchentlich</b></p> <p>Die Verbesserung der Überlebenszeit in der von Mauri et al. für Docetaxel und Paclitaxel durchgeführten Metaanalyse von 1.772 Patientinnen zeigt eine höhere Remissionsrate in der dreiwöchentlichen Dosierung, aber eine relevante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit in der wöchentlichen Dosierung [14]. Da die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit für die meisten Patientinnen der höherwertige Endpunkt ist, ist die wöchentliche Gabe zum Standard der adjuvanten Therapie in vielen Zentren/Praxen geworden.</p> <p><b>Wahl des Taxans: Docetaxel oder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel</b></p> <p>Nab-Paclitaxel ist eine neuere Formulierung von Paclitaxel. Hintergrund ist die schlechte Wasserlöslichkeit von Paclitaxel. Sie erfordert die Zugabe von Cremophor als Lösungsmittel. Cremophor hat ein allergenes Potenzial und erfordert nach Fachinformation die gleichzeitige Gabe von Cimetidin oder Ranitidin. Bei Ranitidin gibt es derzeit einen Versorgungsengpass, Cimetidin ist mit zahlreichen Arzneimittel-Interaktionen belastet.</p>	<p>Beschwerden angezeigt sein. Neben weiteren Chemotherapien kommt auch die Kombination mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab in Betracht. Dabei stellt Bevacizumab aufgrund der Evidenzlage eine mögliche, aber keine regelhafte Therapieoption dar.</p> <p>Eine nicht-medikamentöse Therapie (Strahlentherapie) kommt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in vorliegender Therapiesituation in Betracht.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Der Wirkstoff nab-Paclitaxel aus der Wirkstoffklasse der Taxane ist nicht zugelassen zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms. Um nachzuweisen, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien in seinem Dossier dargelegt. Es handelt sich hierbei zum</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Nab</i>-Paclitaxel ist eine Albumin-gebundene, 130nm Partikel-Form von Paclitaxel. In einer internationalen, schwerpunktmäßig in Russland und der Ukraine durchgeführten, randomisierten Studie zeigte sich für <i>nab</i>-Paclitaxel in einer Dosierung von 260 mg/m<sup>2</sup> gegenüber Paclitaxel in einer Dosierung von 175 mg/m<sup>2</sup> eine Erhöhung der Remissionsrate und eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit bei gleichzeitiger Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen (22 vs 9%). Die Gabe der Taxane erfolgte dreiwöchentlich.</p> <p>In einer weiteren, vierarmigen Phase-II-Studie zur wöchentlichen Therapie zeigte sich für <i>nab</i>-Paclitaxel in einer Dosierung von 100 bzw. 150 mg/m<sup>2</sup> in wöchentlicher Gabe gegenüber dreiwöchentlich gegebenem Docetaxel jeweils eine Erhöhung der Remissionsrate und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Signifikant waren die Unterschiede nur in der Dosierung von 150 mg/m<sup>2</sup>. Insbesondere die Rate schwerer Neutropenien war im Docetaxel-Arm signifikant höher als in den beiden <i>nab</i>-Paclitaxel-Armen.</p>	<p>einen um die Studien von Luhn 2019 (Flatiron Health Datenbank), Gradishar 2005 (Studie CA0120-0) und Rugo 2015. Darüber hinaus wurden die Studien von Gianni 2018, Untch 2016, Schneeweiß 2018, Gradishar 2009, Gradishar 2012 und die Metaanalyse von Miles 2013 dargestellt.</p> <p>Von diesen eingereichten Studien erscheinen aus Sicht des G-BA insbesondere die Publikationen von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 geeignet. Diesen liegt eine Phase II-Studie zugrunde, in welche Patientinnen mit zuvor unbehandeltem metastasierenden Brustkrebs in die Studienarme 1. <i>nab</i>-Paclitaxel 300mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) dreiwöchentlich, 2. <i>nab</i>-Paclitaxel 100mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich, 3. <i>nab</i>-Paclitaxel 150mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich sowie 4. Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> KOF dreiwöchentlich randomisiert wurden. Aus der Publikation Gradishar 2009 sind Ergebnisse zum Therapieansprechen (Progressionsfreies Überleben und Overall Response Rate) zu entnehmen. Daten zum Gesamtüberleben lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor, diese wurden innerhalb der Publikation aus dem Jahr 2012 dargestellt.</p> <p>Wenngleich die statistische Aussagekraft dieser Phase II-Studie begrenzt ist, und auch die Autoren darauf hinweisen, dass die Ergebnisse in einer Phase III-Studie zu bestätigen seien, erachtet der G-BA die Studie im Sinne</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einer best verfügbaren Evidenz als hinreichend geeignet, um für eine Beurteilung der Vergleichbarkeit im therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet von Atezolizumab zugelassenen Taxan, hier Docetaxel, herangezogen werden zu können. Diese Beurteilung erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die Studie IMpassion 130 mit nab-Paclitaxel als Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel geeignet sein kann.</p> <p>Darüber hinaus werden für diese Beurteilung die Stellungnahmen seitens klinischer Experten im vorliegenden Verfahren zu dieser Fragestellung herangezogen. Diese weisen insgesamt auf die Relevanz von nab-Paclitaxel in der vorliegenden Therapiesituation hin. Dies spiegelt sich auch in aktuellen Leitlinien wider, darunter auch der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), in welchen nab-Paclitaxel entweder explizit empfohlen wird oder aber von einer Empfehlung zu einer Taxantherapie umfasst wird.</p> <p>Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die Studie IMpassion 130 mit nab-Paclitaxel als Komparator hinreichend geeignet ist, um eine Bewertung des</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vornehmen zu können. Angesichts vorhandener Alternativen sieht der G-BA die Wahl von nab-Paclitaxel als Komparator für die Studie IMpassion 130 jedoch kritisch und den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn aus dieser Studie limitiert. Es ist anhand entsprechender Einwände und Angaben in den Stellungnahmen festzustellen, dass eine Behandlung mit nab-Paclitaxel nur bedingt die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie IMpassion 130 regelhaft verwendeten Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich nab-Paclitaxel.</p> <p>In Bezug auf die Dosierung von nab-Paclitaxel wird in Leitlinien vorwiegend auf eine Dosierung von 125 mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich an den Tagen 1,8 und 15 eines 28 Tageszyklus abgestellt. Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde die in der IMpassion130-Studie angewandte Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch auch eine reduzierte Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> akzeptabel sein. In die vorliegende Studie wurden jedoch überwiegend Patienten, welche sich zu Studienbeginn in einem gemäß ECOG-Performance Status guten Allgemeinzustand befanden, eingeschlossen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender, relevanter Unsicherheiten rechtfertigt, nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneten Komparator für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzen-bewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte nab-Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlagen der frühen Nutzenbewertung ist IMpassion 130, eine internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von <i>nab</i>-Paclitaxel + Atezolizumab vs <i>nab</i>-Paclitaxel bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, triple-negativem Mammakarzinom ohne systemische Vortherapie in dieser Krankheitsphase. Die Randomisierung erfolgte 1:1.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [11].</p> <p>Datenschnitt für die Auswertungen im Dossier war der 2. Januar 2019.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat Ergebnisse der Studie IMpassion 130 zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Bei der Studie IMpassion 130 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, in welcher Atezolizumab + <i>nab</i>-Paclitaxel gegenüber <i>nab</i>-Paclitaxel verglichen wird.</p>
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Gesamtpopulation zeigte sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in der Gesamtpopulation (<b>17,6 vs 21,3</b>). Entsprechend dem präspezifizierten Studiendesign zeigte sich auch eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei Patientinnen mit einem PD-L1-Status <math>\geq 1\%</math> auf den Immunzellen (HR 0,71; Median 7 Monate).</p>	<p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie IMpassion130 ein statistisch signifikanter, deutlich positiver Effekt für Atezolizumab + <i>nab</i>-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + <i>nab</i>-Paclitaxel.</p>



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</b></p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war zweiter, koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie zeigt eine signifikante Verlängerung in der Gesamtpopulation (HR 0,69; Median + 1,7 Monate) und der PD-L1-positiven Subpopulation (HR 0,63; Median 2,2 Monate. Die Remissionsrate liegt im Atezolizumab-Arm um 10-15% höher als im Kontrollarm, und deutlich über 50%.</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben bewertet durch den Prüfarzt (INV-PFS) stellt einen ko-primären Endpunkt der Studie IMpassion130 dar. Das PFS ist operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und Zeitpunkt des Auftretens einer Krankheitsprogression bewertet durch den Prüfarzt und basierend auf den RECIST v1.1-Kriterien oder Eintreten des Todes jeglicher Ursache.</p> <p>Unter Therapie mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel zeigt sich ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu nab-Paclitaxel (7,5 vs. 5,3 Monate; HR: 0,63; [95 % - KI: 0,50; 0,080]; p-Wert &lt; 0,0001).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST v1.1-Kriterien).</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden mittels des validierten, allgemeinen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es zeigten sich in der PD-L1-positiven Patientenpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p>	<p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel für den Endpunkt „Schmerz“. In den weiteren Symptomskalen sowie im Gesundheitszustand liegen keine Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität zeigt sich kein Vor- oder Nachteil für Atezolizumab + nab-Paclitaxel.</p>
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag im Atezolizumab-Arm mit <b>48,7</b> vs <b>42,2</b>% höher als im Kontrollarm. Therapie-assoziierte Todesfälle traten bei 3 Patientinnen im Atezolizumab- und bei 1 Patientin im Kontrollarm auf. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen war mit <b>15,9</b> vs <b>8,2</b>% deutlich höher im Atezolizumab-Arm. Häufigste Nebenwirkungen, die im Atezolizumab-Arm häufiger auftraten, waren Übelkeit (46%), Husten (24,8%), Neutropenie (20,8%), Fieber (18,8%) und immunvermittelte Nebenwirkungen (57,3%), konkret am häufigsten: Hypothyreose (17,3%), Hyperthreose (4,4%),</p>	<p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile hinsichtlich des Abbruchs wegen UEs und im Detail bei spezifischen UEs unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pneumonitis (3,1%) und Hautausschlag (Rash, 34,1%). Ebenfalls vermehrt trat im Atezolizumab-Arm eine Neuropathie im CTCAE Grad 3/4 (5,5%) auf.	
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG wurde mit Fachexperten, aber ohne Beteiligung von Patienten erstellt. Der Bericht fokussiert auf die formale Diskussion der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>5. Klinische Bewertung des Nutzens</b></p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Olaparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [17, 18].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Atezolizumab Mammakarzinom triple negativ <span style="float: right;">3</span></p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Immuncheckpoint-Inhibitoren sind wirksam beim triple-negativen Mammakarzinom [9-13]. Das ist klinisch besonders relevant, weil bei dieser Patientengruppe derzeit in der fortgeschrittenen/metastasierten Situation der größte, ungedeckte medizinische Bedarf besteht.</p> <p>Die Monotherapie sowohl mit dem PD-1 Inhibitor Pembrolizumab als auch mit den PD-L1-Inhibitoren Avelumab und Atezolizumab zeigen Wirksamkeit in der metastasierten Situation [9-13]. Das ist die Basis für die Studie IMpassion 130, in der Chemotherapie (<i>nab</i>-Paclitaxel) mit Chemotherapie + Atezolizumab verglichen wurde. Dabei zeigte sich in den koprimären Endpunkte Gesamtüberlebenszeit und progressionsfreies Überleben jeweils ein signifikanter Unterschied zugunsten des Atezolizumab-Arms. Entsprechend dem Studiendesign ergab die anschließende Auswertung der PD-L1-positiven Patientinnen einen signifikanten Vorteil für diese Subgruppe, während bei den PD-L1-negativen Patientinnen die progressionsfreie Überlebenszeit in den beiden Armen identisch war. Der Einfluss auf die Überlebenszeit bei den PD-L1-Patientinnen ist nachhaltig und zeigt auch nach 2 Jahren eine deutlich höhere Überlebensrate im Atezolizumab-Arm.</p> <p>Das Ergebnis ist in diesem Studiendesign eindeutig, dennoch bleiben einige Fragen:</p> <p><u>Kontrollarm</u></p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:</p> <p>Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens Ergebnisse der Studie IMpassion 130 vorgelegt. In dieser wird Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber einer Monotherapie mit nab-Paclitaxel verglichen.</p> <p>nab-Paclitaxel ist in der zu bewertenden Therapiesituation nicht zugelassen. Um einen hinreichend vergleichbaren therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan zu belegen, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien im Dossier dargestellt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren wird nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneter Komparator für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Hieraus können keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit von nab-Paclitaxel in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Wahl von <i>nab</i>-Paclitaxel ist eine der möglichen Optionen. Zugelassene Alternativen in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms sind die Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin, sowie die Taxane Docetaxel und Paclitaxel. Ebenfalls wirksam beim triple-negativen Mammakarzinom sind Platinderivate, aber nicht zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich für <i>nab</i>-Paclitaxel entschieden, das allerdings beim metastasierten Mammakarzinom nur bei Patientinnen nach Versagen einer Chemotherapie oder bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline zugelassen ist.</p> <p>Auch in Deutschland wird <i>nab</i>-Paclitaxel bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in der Erstlinientherapie eingesetzt. Nach allen vorliegenden Daten ist <i>nab</i>-Paclitaxel mindestens so effektiv wie Paclitaxel oder Docetaxel, und deutlich besser verträglich. Insbesondere treten schwere Neutropenien im Grad 3/4 viel seltener auf. Auch kann bei Verwendung von <i>nab</i>-Paclitaxel auf Dexamethason verzichtet und damit eine mögliche Beeinflussung der Atezolizumab-Wirkung durch dieses Steroid vermieden werden.</p> <p>Auch die wöchentliche Taxan-Therapie wird in Deutschland durchgeführt. Sie ist effektiver als eine dreiwöchentliche Gabe in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit und erlaubt eine bessere Steuerung mit rascher Reaktion auf Nebenwirkungen.</p> <p><u>Der beste Immuncheckpoint-Inhibitor</u></p> <p>Zwischenzeitlich liegen Daten des Einsatzes von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei triple-negativen Mammakarzinom in der neoadjuvanten Therapie vor. Die Daten</p>	<p>werden.</p> <p>Bezüglich der Mortalität liegt ein statistisch signifikanter, deutlich positiver Effekt für Atezolizumab + <i>nab</i>-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + <i>nab</i>-Paclitaxel vor.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Atezolizumab + <i>nab</i>-Paclitaxel für den Endpunkt „Schmerz“. Aus den weiteren Endpunkten zur Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand liegen weder Vor- noch Nachteile vor.</p> <p>Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität.</p> <p>Innerhalb der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich vereinzelt Nachteile für Atezolizumab + <i>nab</i>-Paclitaxel hinsichtlich des Endpunktes „Abbruch wegen UEs“ und im Detail im Bereich der spezifischen UEs.</p> <p>Die Nachteile stellen den positiven Effekt auf das Gesamtüberleben jedoch nicht in Frage. Aufgrund von verbleibenden, relevanten Unsicherheiten in Bezug auf den in der Studie IMpassion130 verwendeten Komparator <i>nab</i>-Paclitaxel kann der festgestellte Zusatznutzen in seinem Ausmaß nicht quantifiziert werden.</p> <p>In der Gesamtschau liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>können folgendermaßen zusammengefasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel/Carboplatin: signifikante Steigerung der Rate pathohistologisch kompletter Remissionen [19]</li> <li>- Atezolizumab: leichte, aber nicht statistisch signifikante Steigerung der Rate pathohistologisch kompletter Remissionen [20].</li> </ul> <p>Jetzt sind die Immuncheckpoint-Inhibitoren auch beim fortgeschrittenen/metastasierten, triple-negativen Mammakarzinom angekommen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016, Häufigkeiten und Trends: 12. Ausgabe 2019. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status 2019. [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2019.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf)
3. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Status 2017. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
4. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
5. Cardoso F, Senkus E, Costa A al.: 4<sup>th</sup> ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 29:1634-1657, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192)
6. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al.: Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol 26:1533-1546, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv221](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv221)
7. Weide R, Rendenback B, Laubenstein HP et al.: Verbesserungen im Gesamtüberleben von Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom sind beschränkt auf Tumoren mit positivem Hormonrezeptor und/oder HER2-Expression. Überlebensanalyse von 1.318 Patientinnen, die zwischen 1995 und 2017 in onkologischen Schwerpunktpraxen behandelt wurden. DGHO Jahrestagung 2017. <https://www.karger.com/Article/Pdf/492737>
8. Taran FA, Fasching PA, Volz B et al.: Overall survival of metastatic breast cancer patients –data from the PRAEGNANT breast cancer registry. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2017. [http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS\\_2017\\_OS\\_of\\_metastatic\\_breast\\_cancer\\_patients.pdf](http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS_2017_OS_of_metastatic_breast_cancer_patients.pdf) ,
9. Adams S, Schmid P, Rugo H et al.: Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase 2 KEYNOTE-086 study. Ann Oncol 30:397-404, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdy517](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy517)
10. Adams S, Loi S, Toppmeyer D et al.: Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase 2 KEYNOTE-086 study. Ann Oncol 30:405-411, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy518](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy518)
11. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Dieras V, Hegg R, Im S, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA (2018) Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 379(22):2108–2121. doi:10.1056/NEJMoa1809615
12. Emens LA, Cruz C, Eder JP et al.: Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer. JAMA Oncol 5:75-82, 2018. DOI:
13. Dirix LY, Takacs I, Jerusalem G et al.: Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN solid tumor study. Breast Cancer Res Treat 167:671-686, 2017. DOI: [10.1007/s10549-017-4537-5](https://doi.org/10.1007/s10549-017-4537-5)
14. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L et al.: Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. Cancer Treat Rev 36:69–74, 2010. DOI: [10.1016/j.ctrv.2009.10.006](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.10.006)

15. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N 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* 23:7794–7803, 2005. DOI:[10.1200/JCO.2005.04.937](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.937)
16. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, Bhar P (2009) Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27(22):3611–3619. doi:[10.1200/JCO.2008.18.5397](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.5397)
17. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
18. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
19. Schmid P et al.: Keynote-522 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy as neoadjuvant treatment, followed by pembrolizumab vs placebo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer: Pathologic complete response in key subgroups. San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract GS3-03, 2019. [https://www.sabcs.org/sabcs/2019/pressreleases/2\\_6Gtsra67gcb4\\_KEYNOTE%20522%20Pembrolizumab%20Improves%20pCR%20Rates%20for%20Patients%20with%20TNBC%20with%20Lymph%20Node%20Involvement.pdf](https://www.sabcs.org/sabcs/2019/pressreleases/2_6Gtsra67gcb4_KEYNOTE%20522%20Pembrolizumab%20Improves%20pCR%20Rates%20for%20Patients%20with%20TNBC%20with%20Lymph%20Node%20Involvement.pdf)
20. Gianni L, Huang CS, Egle D et al.: Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple negative, early high-risk and locally advanced breast cancer. NeoTRIPaPDL1 Michelangelo randomized study. San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract GS3-04, 2019. [https://www.sabcs.org/sabcs/2019/pressreleases/2\\_6Gtsra67gcb4\\_Atezolizumab%20with%20Neoadjuvant%20Chemo%20Does%20Not%20Improve%20pCR%20Rates%20for%20Patients%20with%20TNBC.pdf](https://www.sabcs.org/sabcs/2019/pressreleases/2_6Gtsra67gcb4_Atezolizumab%20with%20Neoadjuvant%20Chemo%20Does%20Not%20Improve%20pCR%20Rates%20for%20Patients%20with%20TNBC.pdf)



## 5.10 Deutsche Gesellschaft für Senologie

Datum	21.01.2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Mammakarzinom) A19-81
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)</i>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Senologie möchten wir im Folgenden zu dem Gutachten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 20.12.2019 „Atezolizumab (Mammakarzinom)“ Stellung beziehen.</p> <p>Eine Heilung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist nicht möglich. In Hinblick auf den palliativen Charakter der Erkrankung beinhalten die therapeutischen Ziele neben einer Verlängerung des gesamten Überlebens vor allem auch eine Symptom-Kontrolle, d.h. die Verzögerung einer Progression, eine Vermeidung toxischer Therapien und den Erhalt der Lebensqualität[1, 2].</p> <p>Das triple-negative Mammakarzinom, bei welchem aufgrund der fehlenden Hormonrezeptor-Expression und der fehlenden HER2-Überamplifikation weder eine endokrine Therapie noch eine HER2-zielgerichtete Therapie möglich ist, hat von allen Subtypen die schlechteste Prognose [3]. In der metastasierten Situation beträgt die mediane objektive Ansprechrate (ORR) lediglich 23%, das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) 5,4 Monate und das mediane Gesamtüberleben (OS) 17,5 Monate [4]. Für die meisten Patientinnen steht als Therapie-Option nur eine Chemotherapie zur Verfügung, eine Ausnahme bilden lediglich ca. 10% der Patientinnen mit einer pathologischen Keimbahnmutation in den Genen BRCA-1 und BRCA-2, da hier seit kurzer Zeit PARP-Inhibitoren zur Verfügung stehen [5].</p> <p>Die Immuntherapie ist ein bedeutender Durchbruch bei der Behandlung von Krebserkrankungen. Sogenannte "Immun-Checkpoints", wie beispielsweise der Programmed-Death-1 Rezeptor (PD-1) oder</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dessen Ligand (PD-L1), die unter anderem von vielen Tumorzellen und den Immunzellen in deren Umgebung exprimiert werden, steuern die körpereigene Immunabwehr. Diese verhindert in gesundem Gewebe normalerweise die Entstehung und Ausbreitung von Krebszellen. Liegt bereits eine Krebserkrankung vor, entziehen sich die Tumorzellen einer adäquaten Immunabwehr, unter anderem indem sie die Immunantwort über Immun-Checkpoints herab regulieren. Durch spezifische Antikörper (z.B. Atezolizumab, Pembrolizumab, Nivolumab) können diese Checkpoints gezielt blockiert werden (sog. Checkpointinhibition). Es resultiert eine gesteigerte Aktivität des Immunsystems vor allem gegenüber solchen Tumoren, die vermehrt immunogene Neoantigene (also „körperfremdes“ Eiweiß) exprimieren. Im Vergleich zu anderen Brustkrebs-Formen führt beim triple-negativen Mammakarzinom die gesteigerte Rate an somatische Mutationen und die gesteigerte Infiltration des Tumors mit Entzündungszellen zu einer erhöhten Immunogenität [6]. Daher ist gerade diese Form von Brustkrebs besonders für eine Immuntherapie geeignet.</p> <p>Atezolizumab ist ein PD-L1 Antikörper dessen Wirksamkeit beim triple-negativen metastasierten Mammakarzinom kürzlich im Rahmen der doppelt-verblindeten randomisierten Phase-III Studie Impassion-130 nachgewiesen wurde [7]. Es wurden 902 Patientinnen in der ersten Therapielinie entweder zu Atezolizumab kombiniert mit nab-Paclitaxel oder zu Placebo in Kombination mit nab-Paclitaxel randomisiert. Die Ergebnisse zeigen ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS), vor allem in der Subgruppe der PD-L1 positiven Patientinnen (7,5 Monate im experimentellen Arm im Vergleich zu 5 Monaten im Placebo-Arm; Hazard Ratio 0,62; 95% Konfidenzintervall 0,45-0,86; <math>p=0,002</math>). Auch das Gesamt-Überleben (OS) wurde durch Atezolizumab</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bei den PD-L1-positiven Patientinnen verlängert (25,0 versus 15,5 Monaten, Hazard Ratio 0,62; 95% Konfidenzintervall 0,45-0,86).	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20	<p><i>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</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> In der klinischen Praxis wird Paclitaxel einerseits (1) bereits in der ersten Therapielinie und unabhängig von einer Anthrazyklin-Vorbehandlung eingesetzt, andererseits (2) wird Paclitaxel üblicherweise metronomisch, d.h. wöchentlich appliziert [1, 8, 9]. Der klinische Standard entspricht daher nicht der Zulassung von Paclitaxel; hier wird entweder eine Kombination mit einem Anthrazyklin oder eine Anthrazyklin-Vorbehandlung als notwendige Voraussetzung genannt. Zudem wird gemäß Fachinformation eine 3-wöchentliche Form der Applikation empfohlen.</p> <p>Ad (1): Taxane sind in der metastasierten Situation nicht-taxanhaltigen Chemotherapien in Hinblick auf eine mögliche Verlängerung des Gesamtüberleben, der Zeit bis zur Progression und bezüglich der Tumoransprechrates überlegen. Dies konnte im Rahmen einer Cochrane-</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Der Wirkstoff nab-Paclitaxel aus der Wirkstoffklasse der Taxane ist nicht zugelassen zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms. Um nachzuweisen, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien in seinem Dossier dargelegt. Es handelt sich hierbei zum einen um die Studien von Luhn 2019 (Flatiron Health Datenbank), Gradishar</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Metaanalyse von 28 Studien mit insgesamt 6871 Patientinnen einwandfrei nachgewiesen werden [10]. Der klinischen Praxis folgend, wurden in den allermeisten dieser Studien (20 Studien!) Taxane als Erstlinienbehandlung verabreicht und in 21 Studien wurden anthrazyklin-naive Patientinnen behandelt. Die Kombination von Paclitaxel mit einem Anthrazyklin ist obsolet, da Polychemotherapien in der fortgeschritten und damit inkurablen Situation in Hinblick auf die zu erwartende Toxizität vermieden werden sollten und nicht zu einem verlängerten Gesamt-Überleben führen [11].</p> <p>Ad (2) Der wöchentliche Einsatz von Paclitaxel wird besser vertragen und führt im Vergleich zu einer 3-wöchentlichen Gabe zu einem verbesserten Überleben, was in der metastasierten Situation ebenfalls in einer Metaanalyse aus 7 prospektiv randomisierten Studien gezeigt werden konnte [12]. Zudem führt die wöchentliche Gabe von Paclitaxel bereits beim frühen nodalpositiven Mammakarzinom zu einer Verbesserung des krankheitsfreien und des gesamten Überlebens [13]. Wichtig ist, dass besonders Frauen mit triple-negativem Mammakarzinom von der wöchentlichen Applikation profitieren.</p> <p>Im Rahmen des PRAEGNANT-Netzwerks, welches einen Zusammenschluss aus 30 Brust- und onkologischen Zentren darstellt, wird unter anderem die Behandlungsrealität in</p>	<p>2005 (Studie CA0120-0) und Rugo 2015. Darüber hinaus wurden die Studien von Gianni 2018, Untch 2016, Schneeweiß 2018, Gradishar 2009, Gradishar 2012 und die Metaanalyse von Miles 2013 dargestellt.</p> <p>Von diesen eingereichten Studien erscheinen aus Sicht des G-BA insbesondere die Publikationen von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 geeignet. Diesen liegt eine Phase II-Studie zugrunde, in welche Patientinnen mit zuvor unbehandeltem metastasierenden Brustkrebs in die Studienarme 1. nab-Paclitaxel 300mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) dreiwöchentlich, 2. nab-Paclitaxel 100mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich, 3. nab-Paclitaxel 150mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich sowie 4. Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> KOF dreiwöchentlich randomisiert wurden. Aus der Publikation Gradishar 2009 sind Ergebnisse zum Therapieansprechen (Progressionsfreies Überleben und Overall Response Rate) zu entnehmen. Daten zum</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Deutschland an mittlerweile über 3.500 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs erfasst. Hier zeigt sich klar, dass beim triple-negativen Subtyp in der ersten Therapielinie die Taxan-Behandlung mit Abstand die am häufigsten eingesetzte Chemotherapie ist (ca. 80 % aller Patientinnen), und dass, obwohl lediglich die Hälfte aller Patientinnen bereits mit Anthrazyklinen vorbehandelt wurde [14].</p> <p>Paclitaxel ist schwer wasserlöslich und muss durch einen Lösungsvermittler (Cremophor) für die therapeutisch erforderlichen Konzentrationen in Lösung gebracht werden. Da Cremophor häufig zu allergieartigen Hypersensitivitätsreaktionen führt, ist eine Behandlung mit Kortikosteroiden vor jeder Applikation obligat [15].</p> <p>Nab-Paclitaxel (nanoparticle albumin bound paclitaxel) ist an Albumin Nanopartikel gebundenes Paclitaxel. Hierdurch entfällt die Notwendigkeit des Lösungsvermittlers. Entsprechend ist auch keine Prämedikation zur Vermeidung von Hypersensitivitätsreaktionen erforderlich. Durch die verbesserte Pharmakinetik sind im Vergleich zu konventionellem Paclitaxel höhere Dosierungen möglich [16]. Dies führt zu einer gesteigerten Effektivität bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit [17]. Nab-Paclitaxel ist ebenfalls als drei-wöchentliche Applikation zugelassen. Ähnlich wie bei konventionellem Paclitaxel, werden in der klinischen</p>	<p>Gesamtüberleben lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor, diese wurden innerhalb der Publikation aus dem Jahr 2012 dargestellt.</p> <p>Wenngleich die statistische Aussagekraft dieser Phase II-Studie begrenzt ist, und auch die Autoren darauf hinweisen, dass die Ergebnisse in einer Phase III-Studie zu bestätigen seien, erachtet der G-BA die Studie im Sinne einer best verfügbaren Evidenz als hinreichend geeignet, um für eine Beurteilung der Vergleichbarkeit im therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet von Atezolizumab zugelassenen Taxan, hier Docetaxel, herangezogen werden zu können. Diese Beurteilung erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die Studie IMpassion 130 mit nab-Paclitaxel als Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel geeignet sein kann.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Praxis jedoch metronomische Schemata, d.h. wöchentliche Gaben, eingesetzt [9]. Die wöchentliche Applikation ist in der metastasierten Situation im Vergleich zur zugelassenen 3-wöchentlichen Form der Applikation äquieffektiv bei jedoch besserer Verträglichkeit [18]. Beim frühen Mammakarzinom führt, vor allem in der triple-negativen Subgruppe, die wöchentliche Gabe von Nab-Paclitaxel im Vergleich zu wöchentlichem Paclitaxel zu einer signifikant verbesserten Rate an pathologischen Komplettremissionen sowie einem signifikant verlängerten erkrankungsfreien Überleben [19]. In der deutschen Behandlungsrealität zeigt das PRAEGNANT-Register, das ca. 32% aller Patientinnen in der ersten Therapielinie mit Nab-Paclitaxel behandelt werden [14]. Die Wahl von Nab-Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht daher einem in der klinischen Praxis häufig eingesetzten Standard. Zudem verschlechtern systemische Kortikosteroide die Effizienz einer Immuntherapie [20]. Da durch den Einsatz von nab-Paclitaxel im Vergleich zu anderen Taxanen auf eine Prämedikation mit Kortikosteroiden verzichtet werden kann, ist Wahl von Nab-Paclitaxel als Kombinationspartner sinnvoll, um einen potentiellen Wirkungsverlust von Atezolizumab zu verhindern. Damit ist Nab-Paclitaxel nicht nur in Hinblick auf Effektivität und klinische Behandlungsrealität zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	<p>Darüber hinaus werden für diese Beurteilung die Stellungnahmen seitens klinischer Experten im vorliegenden Verfahren zu dieser Fragestellung herangezogen. Diese weisen insgesamt auf die Relevanz von nab-Paclitaxel in der vorliegenden Therapiesituation hin. Dies spiegelt sich auch in aktuellen Leitlinien wider, darunter auch der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), in welchen nab-Paclitaxel entweder explizit empfohlen wird oder aber von einer Empfehlung zu einer Taxantherapie umfasst wird.</p> <p>Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die Studie IMpassion 130 mit nab-Paclitaxel als Komparator hinreichend geeignet ist, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vornehmen zu können. Angesichts vorhandener Alternativen sieht der G-BA die Wahl von nab-Paclitaxel als</p>



Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Nab-Paclitaxel ist die zweckmäßige Vergleichstherapie der Wahl.</p>	<p>Komparator für die Studie IMpassion 130 jedoch kritisch und den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn aus dieser Studie limitiert. Es ist anhand entsprechender Einwände und Angaben in den Stellungnahmen festzustellen, dass eine Behandlung mit nab-Paclitaxel nur bedingt die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie IMpassion 130 regelhaft verwendeten Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich nab-Paclitaxel.</p> <p>In Bezug auf die Dosierung von nab-Paclitaxel wird in Leitlinien vorwiegend auf eine Dosierung von 125 mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich an den Tagen 1,8 und 15 eines 28 Tageszyklus abgestellt. Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde die in der IMpassion130-Studie angewandte Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch auch eine reduzierte Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup></p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>akzeptabel sein. In die vorliegende Studie wurden jedoch überwiegend Patienten, welche sich zu Studienbeginn in einem gemäß ECOG-Performance Status guten Allgemeinzustand befanden, eingeschlossen.</p> <p>Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender, relevanter Unsicherheiten rechtfertigt, nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneten Komparator für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzen-bewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte nab-Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
18	<p><i>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.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Atezolizumab ist die erste Substanz, die beim triple-negativen Mammakarzinom in Kombination mit einer häufig eingesetzten Standard-Chemotherapie zu einer Verlängerung des Gesamt-Überlebens führt. Bei den PD-L1-positiven Patientinnen verlängert sich dieses im Median von 15,5 auf 25,0 Monate (Hazard Ratio 0,62; 95% Konfidenzintervall 0,45-0,86) [7]. Gleichzeitig führt die Zugabe von Atezolizumab nicht zu einer signifikanten oder klinisch relevanten Zunahme der Toxizität und verschlechtert die Lebensqualität der behandelten Frauen nicht [21].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen von Atezolizumab +</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens Ergebnisse der Studie IMpassion 130 vorgelegt. In dieser wird Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber einer Monotherapie mit nab-Paclitaxel verglichen.</p> <p>nab-Paclitaxel ist in der zu bewertenden Therapiesituation nicht zugelassen. Um einen hinreichend vergleichbaren therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan zu belegen, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien im Dossier dargestellt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren wird nab-Paclitaxel als</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nab-Paclitaxel für Patientinnen mit fortgeschrittenem, triple-negativem und PD-L1-positivem Mammakarzinom.	<p>hinreichend geeigneter Komparator für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Hieraus können keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit von nab-Paclitaxel in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden.</p> <p>Bezüglich der Mortalität liegt ein statistisch signifikanter, deutlich positiver Effekt für Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel vor.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Atezolizumab + nab-Paclitaxel für den Endpunkt „Schmerz“. Aus den weiteren Endpunkten zur Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand liegen weder Vor- noch Nachteile vor.</p> <p>Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen sich in der Kategorie</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Lebensqualität.</p> <p>Innerhalb der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich vereinzelt Nachteile für Atezolizumab + nab-Paclitaxel hinsichtlich des Endpunktes „Abbruch wegen UEs“ und im Detail im Bereich der spezifischen UEs.</p> <p>Die Nachteile stellen den positiven Effekt auf das Gesamtüberleben jedoch nicht in Frage. Aufgrund von verbleibenden, relevanten Unsicherheiten in Bezug auf den in der Studie IMpassion130 verwendeten Komparator nab-Paclitaxel kann der festgestellte Zusatznutzen in seinem Ausmaß nicht quantifiziert werden.</p> <p>In der Gesamtschau liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p>

## Referenzen

1. Cardoso, F, Senkus, E, Costa, A, Papadopoulos, E, Aapro, M, Andre, F, Harbeck, N, Aguilar Lopez, B, Barrios, CH, Bergh, J, Biganzoli, L, Boers-Doets, CB, Cardoso, MJ, Carey, LA, Cortes, J, Curigliano, G, Dieras, V, El Saghir, NS, Eniu, A, Fallowfield, L, Francis, PA, Gelmon, K, Johnston, SRD, Kaufman, B, Koppikar, S, Krop, IE, Mayer, M, Nakigudde, G, Offersen, BV, Ohno, S, Pagani, O, Paluch-Shimon, S, Penault-Llorca, F, Prat, A, Rugo, HS, Sledge, GW, Spence, D, Thomssen, C, Vorobiof, DA, Xu, B, Norton, L and Winer, EP, *4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)*dagger. *Ann Oncol*, 2018. **29**(8): p. 1634-1657.
2. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018 AWMF, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.*
3. Taran, F-A, Fasching, P, Volz, B, Huober, J, F, O, Kolberg, H, Hadji, P, Tesch, H, Haeberle, L, Ettl, J, Lux, M, Hartkopf, A, Lueftner, D, Wallwiener, M, Müller, V, Beckmann, M, Belleville, E, Wimberger, P, Hielscher, C, Geberth, M, Fersis, N, Abenhardt, W, Kurbacher, C, Wuerstlein, R, Thomssen, C, Untch, M, Janni, W, Fehm, T, Wallwiener, D, Brucker, S and Schneeweiss, A, *Overall survival of metastatic breast cancer patients – data from the PRAEGNANT breast cancer registry*. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2017. **P5-21-09**.
4. Li, CH, Karantza, V, Aktan, G and Lala, M, *Current treatment landscape for patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer: a systematic literature review*. *Breast Cancer Res*, 2019. **21**(1): p. 143.
5. Robson, M, Im, SA, Senkus, E, Xu, B, Domchek, SM, Masuda, N, Delaloge, S, Li, W, Tung, N, Armstrong, A, Wu, W, Goessl, C, Runswick, S and Conte, P, *Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(6): p. 523-533.
6. Denkert, C, von Minckwitz, G, Darb-Esfahani, S, Lederer, B, Heppner, BI, Weber, KE, Budczies, J, Huober, J, Klauschen, F, Furlanetto, J, Schmitt, WD, Blohmer, JU, Karn, T, Pfitzner, BM, Kummel, S, Engels, K, Schneeweiss, A, Hartmann, A, Noske, A, Fasching, PA, Jackisch, C, van Mackelenbergh, M, Sinn, P, Schem, C, Hanusch, C, Untch, M and Loibl, S, *Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy*. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(1): p. 40-50.
7. Schmid, P, Adams, S, Rugo, HS, Schneeweiss, A, Barrios, CH, Iwata, H, Dieras, V, Hegg, R, Im, SA, Shaw Wright, G, Henschel, V, Molinero, L, Chui, SY, Funke, R, Husain, A, Winer, EP, Loi, S, Emens, LA and Investigators, IMT, *Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(22): p. 2108-2121.
8. Thill, M, Jackisch, C, Janni, W, Muller, V, Albert, US, Bauerfeind, I, Blohmer, J, Budach, W, Dall, P, Diel, I, Fasching, PA, Fehm, T, Friedrich, M, Gerber, B, Hanf, V, Harbeck, N, Huober, J, Kolberg-Liedtke, C, Kreipe, HH, Krug, D, Kuhn, T, Kummel, S, Loibl, S, Luftner, D, Lux, MP, Maass, N, Mobus, V, Muller-Schimpfle, M, Mundhenke, C, Nitz, U, Rhiem, K, Rody, A, Schmidt, M, Schneeweiss, A, Schutz, F, Sinn, HP, Solbach, C, Solomayer, EF, Stickeler, E, Thomssen, C, Untch, M, Wenz, F, Witzel, I, Wockel, A and Ditsch, N, *AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019*. *Breast Care (Basel)*, 2019. **14**(4): p. 247-255.
9. Luhn, P, Chui, SY, Hsieh, AF, Yi, J, Mecke, A, Bajaj, PS, Hasnain, W, Falgas, A, Ton, TG and Kurian, AW, *Comparative effectiveness of first-line nab-paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in triple-negative breast cancer*. *J Comp Eff Res*, 2019. **8**(14): p. 1173-1185.

10. Gherzi, D, Willson, ML, Chan, MM, Simes, J, Donoghue, E and Wilcken, N, *Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(6): p. CD003366.
11. Dear, RF, McGeechan, K, Jenkins, MC, Barratt, A, Tattersall, MH and Wilcken, N, *Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(12): p. CD008792.
12. Mauri, D, Kamposioras, K, Tsali, L, Bristianou, M, Valachis, A, Karathanasi, I, Georgiou, C and Polyzos, NP, *Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis*. Cancer Treat Rev, 2010. **36**(1): p. 69-74.
13. Sparano, JA, Zhao, F, Martino, S, Ligibel, JA, Perez, EA, Saphner, T, Wolff, AC, Sledge, GW, Jr., Wood, WC and Davidson, NE, *Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer*. J Clin Oncol, 2015. **33**(21): p. 2353-60.
14. Brucker, S, Ettl, J, Fasching, P, Fehm, T, Hadji, P, Hartkopf, A, Janni, W, Kolberg, HC, Lüftner, D, Lux, MP, Müller, V, Overkamp, F, Schneeweiss, A, Taran, F-A, Tesch, H, Wallwiener, D and Wallwiener, M, *PRAEGNANT - Annual Report*. 2019.
15. *Fachinformation Paclitaxel 6 mg/ml*. 2016.
16. *Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml*. 2019.
17. Gradishar, WJ, Tjulandin, S, Davidson, N, Shaw, H, Desai, N, Bhar, P, Hawkins, M and O'Shaughnessy, J, *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): p. 7794-803.
18. Gradishar, WJ, Krasnojon, D, Cheporov, S, Makhson, AN, Manikhas, GM, Clawson, A and Bhar, P, *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): p. 3611-9.
19. Untch, M, Jackisch, C, Schneeweiss, A, Schmatloch, S, Aktas, B, Denkert, C, Schem, C, Wiebringhaus, H, Kummel, S, Warm, M, Fasching, PA, Just, M, Hanusch, C, Hackmann, J, Blohmer, JU, Rhiem, K, Schmitt, WD, Furlanetto, J, Gerber, B, Huober, J, Nekljudova, V, von Minckwitz, G and Loibl, S, *NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto*. J Clin Oncol, 2019. **37**(25): p. 2226-2234.
20. Drakaki, A, Luhn, P, Wakelee, H, Dhillon, PK, Kent, M, Shim, J, Degaonkar, V, Hoang, T, McNally, V, Chui, SY and Gutzmer, R, *470 Association of systemic corticosteroids with overall survival in patients receiving cancer immunotherapy for advanced melanoma, non-small cell lung cancer or urothelial cancer in routine clinical practice*. Annals of Oncology, 2019. **30**(Supplement\_11).
21. Roche Pharma AG, *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Atezolizumab (Tecentriq) - Modul 1*. 2019.



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Atezolizumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. Februar 2020  
von 10.02 Uhr bis 11.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerinnen für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Oehler

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Roche Pharma AG**:

Herr Dr. Daniels-Trautner

Frau Dr. Hell

Frau Dr. Lübker

Herr Marquardt

Angemeldete Teilnehmerinnen für die Firma **Sanofi Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Kurucz

Frau Zietze

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Für diejenigen, die es gepackt haben: Wir haben zwar keine Katastrophe, aber die Bahn fährt nicht. Vor dem Hintergrund haben wir einige witterungsbedingte Ausfälle. Wir haben jetzt Atezolizumab, neues Anwendungsgebiet Mammakarzinom triple-negativ PD-L1-Expression  $\leq 1$  Prozent im § 35a Verfahren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 20. Dezember 2019, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Roche Pharma AG, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft gynäkologischer Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Senologie, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Eisai GmbH, MSD Sharp & Dohme, Sanofi-Aventis Deutschland und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Da wir wie üblich ein Wortprotokoll führen, muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Das geht etwas schneller, weil einige ausgefallen sind. Es müssten da sein für den pharmazeutischen Unternehmer Herr Dr. Daniels-Trautner, Frau Dr. Hell, Frau Dr. Lübker und Herr Marquardt, jawohl, von den Experten leicht ausgedünnt Herr Prof. Ludwig von der AkdÄ, Frau Prof. Lüftner und Herr Wörmann von der DGHO, habe ich gesehen. Es fehlen Herr Dr. Spehn, Herr Prof. Schmidt und Herr Prof. Hartkopf; die haben sich abgemeldet. Komplette fehlen die Firma AbbVie und die Firma Eisai. Dann müssten da sein Frau Oehler von MSD, Frau Dr. Kurucz und Frau Zietze von Sanofi-Aventis sowie Herr Rasch und Herr Werner von vfa, jawohl. – Das sind alle, die nach meiner Liste gemeldet sind. Ich begrüße Sie ganz herzlich. Bitte nachher das Mikrofon benutzen, wenn Sie das Wort ergreifen, und Ihren Namen nennen. Ich würde jetzt zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das? – Bitte schön, Herr Daniels-Trautner.

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche)** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir zu Beginn die aus unserer Sicht zentralen Punkte ansprechen dürfen.

Zu diesem Anhörungstermin sind von uns dabei: ganz links Frau Dr. Lübker, die für die Erstellung des Nutzendossiers zuständig war; links neben mir Frau Dr. Hell. Sie ist Ärztin mit langjähriger Erfahrung im Therapiegebiet und vertritt heute die medizinische Abteilung. Rechts von mir Herr Marquardt; er vertritt die Abteilung Statistik, und ich bin Jan Daniels-Trautner, Teamleiter in unserer Abteilung frühe Nutzenbewertung.

Atezolizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen PD-L1 und zählt als Immunonkologikum zur Gruppe der Checkpoint-Inhibitoren. Atezolizumab wurde zuerst 2017 zur Anwendung im NSCLC und Urothelkarzinom zugelassen. 2019 wurde die Zulassung für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinom, deren Tumore eine PD-L1-Expression von mindestens 1 Prozent aufweisen, erteilt.

Unter dem triple-negativen Mammakarzinom oder TNBC werden Tumore mit negativem Hormonrezeptor und HER2-Status zusammengefasst. Es handelt sich um etwa 15 Prozent

der Brustkrebskrankungen in Deutschland. Es sind zu einem geringen Teil auch Männer betroffen; daher verwenden wir im Folgenden die Termini Patient oder Patienten in geschlechtsneutraler Form. Das Durchschnittsalter von TNBC-Patienten ist mit 53 Jahren niedriger als bei Patienten mit anderen Brustkrebstypen. TNBC ist eine sehr aggressive Form von Brustkrebs. Die Prognose ist schlechter und die Mortalitätsraten höher als bei anderen Subtypen. Das mediane Gesamtüberleben von Patienten in der Erstlinie betrug bisher nur zwischen zehn und 19 Monaten. Spezifisch auf die Biologie ihrer Erkrankung ausgerichtete zielgerichtete Therapien standen Patienten mit TNBC bisher nicht zur Verfügung. Der therapeutische Bedarf ist daher bei dieser Erkrankung besonders hoch.

Mit der Zulassung von Atezolizumab in Kombination mit dem Taxan nab-Paclitaxel steht nun erstmalig eine spezifische Therapieoption für die Patienten im Anwendungsgebiet zur Verfügung. In der Studie IMpassion130 wurde Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel als Erstlinientherapie beim TNBC untersucht. Hierbei handelt es sich um die erste randomisierte klinische Prüfung der Immuntherapie mit Atezolizumab im Anwendungsgebiet.

Die schlechte Löslichkeit von Paclitaxel und Docetaxel erfordert die Anwendung von Lösungsvermittlern und zur Vermeidung von Hypersensitivitätsreaktionen auf diese eine obligate Prämedikation mit Kortikosteroiden. Dabei besteht das Risiko, dass durch die immunsuppressive Wirkung der Kortikosteroide die immunmodulatorische Wirkung von Atezolizumab abgeschwächt wird. Nab-Paclitaxel ist im Gegensatz zu den anderen Taxanen sehr viel besser löslich und erfordert keine Kortikosteroid-Prämedikation. Es ist somit das einzige Taxan, bei dem dieser potenzielle Einfluss auf die Immuntherapie vermieden und der Effekt der zusätzlichen Therapie mit Atezolizumab in der Studie genau beschrieben werden kann. Nab-Paclitaxel wurde daher als Kombinationspartner und Komparator in der IMpassion130 ausgewählt.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet als eine Anthrazyklin- und/oder Taxanhaltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel festgelegt. Nab-Paclitaxel ist ein Taxan, für die Erstlinientherapie aber nicht zugelassen. Im Beratungsgespräch hat der G-BA daher darauf verwiesen, dass im Dossier anhand von geeigneten klinischen Studien nachgewiesen werden sollte, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend mit einem im Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan vergleichbar ist.

Wir haben dies im Dossier anhand der dazu verfügbaren Studiendaten aufgearbeitet und sind zu dem Schluss gekommen, dass nab-Paclitaxel unter Berücksichtigung der Gesamtschau der vorhandenen Evidenz einen mit den zugelassenen Taxanen vergleichbaren Nutzen aufweist. Nab-Paclitaxel stellt zudem eine relevante Erstlinientherapieoption im deutschen Versorgungsalltag dar. Darüber hinaus ist es von Leitlinienempfehlungen umfasst. Unter Berücksichtigung dieser Punkte sehen wir den Kontrollarm der Studie IMpassion130 als eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei diesem hochaggressiven Brustkrebstyp an. Daher haben wir uns im Dossier auf die Ergebnisse der IMpassion130 bezogen. Diese zeigen, dass TNBC-Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression von mindestens 1 Prozent aufweisen, unter der Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel eine sehr deutliche und klinisch hochrelevante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um sieben Monate von 18 auf 25 Monate erreichen. Das Tumorsprechen ist verbessert, die Progression wird

verzögert und dies ohne Verschlechterung der Lebensqualität und bei einem insgesamt guten Verträglichkeitsprofil.

Diese Ergebnisse sind für Patienten mit der erschütternden Diagnose eines fortgeschrittenen TNBC von enormer Relevanz. Ihnen steht hiermit eine neue Therapieoption zur Verfügung, die eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens ermöglicht. Wir halten eine Bewertung der Studienergebnisse der IMpassion130 daher im Sinne der Patienten für angebracht und sehen für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gesamthaft einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde. – Fragen? – Frau Müller und Herr Marx. Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich sehe hier eigentlich die Hauptdiskussion um die Anerkennung des Komparators. Ist nab-Paclitaxel der geeignete Komparator in der Studie? Sie hatten Gründe ausgeführt: Prämedikation. Ich weiß nicht, ob das so relevant ist; da es sich um den Komparator-Arm handelt, den wir diskutieren, und da dürfte das Problem, falls es überhaupt noch existiert, nicht auftreten. Für uns wäre wichtig, zu wissen, und zwar von den Fachgesellschaften, wie Sie sowohl zu der Applikation von nab-Paclitaxel überhaupt in diesem Anwendungsgebiet gegenüber Paclitaxel oder Docetaxel, den Taxanen, stehen. Sehen Sie hier im Prinzip – ich zitiere die Formulierung des G-BA – „eine hinreichende Vergleichbarkeit“? Der zweite Punkt ist – den hat die AkdÄ besonders angesprochen – die Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche dreimal in vier Wochen im Vergleich zu einer 150 mg Dosierung. Wie sind die Empfehlungen bezüglich der Dosierung? Ich habe da sehr unterschiedliche gefunden. Kurz gesagt: Sehen Sie wegen der Dosierung eine mögliche Untertherapie im Komparator-Arm der IMpassion130-Studie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte von den Fachgesellschaften antworten? – Herr Wörmann oder Frau Lüftner? Dann Herr Ludwig.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Generell muss ich sagen, dass ich im klinischen Alltag als Erstes zu nab-Paclitaxel greifen werde, und zwar in der Gesamtschau. Wir müssen hier in Bezug auf die Wirksamkeit die gesamte Datenlage berücksichtigen. Die bezieht sich auch auf die Neoadjuvanz. Wir haben dabei die besten Daten. Wir haben einen ewig langen Streit oder Diskussion hinter uns, ob noch ein Zulassungsantrag für die Neoadjuvanz gestellt werden sollte. Generell muss ich sagen, bevorzuge ich nab-Paclitaxel in Bezug auf die Gesamtdatenlage und auf die Steroid-Komedikation, die bei konventionellem Paclitaxel und auch Docetaxel nötig ist. Wir haben schon lange diskutiert, dass die Steroide auch pulsatil wahrscheinlich nicht förderlich sind.

Was die Dosierung angeht, bin ich Ihnen sehr dankbar, dass Sie die 150 mg ansprechen. Die 150 mg funktionieren nicht, gerade auch, wenn man diese Patienten in einer Dauertherapie halten möchte. Dazu haben wir aus den Gepardo-Studien hinreichend Daten. Man hätte das auch – da muss man ehrlich sein – mit 125 mg machen können, aber ich glaube, angesichts der Tatsache, dass die meisten Therapieabbrüche aus der Neurotoxizität kommen und man diese Patienten unter Therapie halten muss, sind 100 mg gut verständlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich werde versuchen, diese Frage zu beantworten, wobei ich ganz klar betone, dass ich in der Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom selber nicht die Erfahrung habe. Wir haben deshalb in unserer Stellungnahme einige andere Punkte zusätzlich angesprochen. Zunächst zur Frage der Dosierung: Man muss zunächst einmal auf Studien schauen: Es gibt eine klare Studie, die unterschiedliche Dosierungen verglichen hat, 100, 300 dreiwöchentlich, 150 und 300 Docetaxel. Sie hat einen ganz klaren Vorteil für 150 mg gesehen, der hochsignifikant war. Ich persönlich denke, dass 100 mg aufgrund dieser Daten zu niedrig sind. 125 mg – Frau Lüftner hat es angesprochen – wären sicherlich ein besserer Komparator gewesen. Dass die zweckmäßige Vergleichstherapie, wie sie gefordert wird, nicht erfüllt ist, ist, glaube ich, offensichtlich. Darüber brauchen wir nicht weiter zu streiten.

Ich würde gerne noch erwähnen, dass sehr auffällig war, dass in der adjuvanten Situation nur 54 Prozent der Patientinnen Anthrazyklin erhalten haben. Wenn man sich die PD-L1-positive Subpopulation anschaut, waren die meisten, die profitiert haben, die anthrazyklin-naiven. Das heißt, man hat den Eindruck, als ob hier ein Kollektiv behandelt wurde, das letztlich nicht optimal mit anderen Therapien behandelt wurde. Von daher, denke ich, ist dieser entscheidende Punkt zweckmäßige Vergleichstherapie nicht erfüllt, ganz wesentlich. Die anderen Punkte werde ich vielleicht nachher äußern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Prof. Ludwig. – Frau Dr. Hell, bitte.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Ich wollte gern noch einmal erklären, wie wir zu der Dosierung kommen, und auf den Punkt 150/100 mg eingehen. Herr Prof. Ludwig hat die Studie von Gradishar erwähnt. Das ist eine vierarmige Studie mit drei verschiedenen Dosierungen von nab-Paclitaxel gegen Docetaxel. Da ist es tatsächlich so, dass die 150 mg Dosierungen ein insgesamt besseres Gesamtüberleben haben als die 100 mg Dosierung. Es ist aber auch so, dass die 150 mg Dosierungen erheblich höheres Toxizitätspotenzial haben, insbesondere was die Neuropathie betrifft. Da war die Grad III-Neuropathie gegenüber der 100 mg-Dosierung verdoppelt. Es gab auch noch kleinere Unterschiede bei der Neutropenie, sodass das schon einmal der erste Hinweis auf die Toxizität war.

Es gibt zwei weitere Studien, eine amerikanische, in der auch die 150 mg Dosierung probiert wurde. Da war es so, dass die Neuropathie-Rate Grad III schon bei 23 Prozent lag. Dann gibt es noch eine weitere, die die 150 mg Dosierung in der metastasierten probiert hat, und noch eine in der Neoadjuvanzsituation. Insgesamt ergibt sich unter dem Strich für die 150 mg, dass sie dosisabhängig wirksamer, aber auch dosisabhängig toxischer sind, sodass auch die S3-Leitlinie keine 150 mg ausweist, sondern die 125 mg.

Das Zweite ist: Anthrazyklinnaiv sprach Herr Prof. Ludwig an. Es ist so, dass etwa 60 Prozent der Patienten vorher eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie hatten, 40 Prozent nicht. Diese Patienten waren primär metastasiert, das heißt, sie waren insofern nicht mit Anthrazyklinen vorbehandelt. Es ist heutzutage so – das können die Fachgesellschaften sicher bestätigen –, dass in der Erstlinientherapie Anthrazykline und Taxane gleichwertige Alternativen sind, also insofern eine Taxanmonotherapie durchaus eine relevante Therapieoption ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich noch Herrn Wörmann, dann Herrn Marx, ergänzend Frau Müller.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht noch einmal zur Trennung: Wir reden über zwei verschiedene Dinge. Wir reden zum einen über das optimale Taxan, das wäre praktisch Paclitaxel, Docetaxel oder nab-Paclitaxel, und wir reden über die Dosierung. Ganz wichtig: Paclitaxel ist in dreiwöchentlicher Dosierung vorgesehen, das normale, wir setzen es aber sowieso wöchentlich ein, weil es die wirksamere Option ist. Also, wenn wir jetzt ganz päpstlich sind, dann ist die jetzt eingesetzte Paclitaxel-Dosierung, die wir in der Praxis einsetzen, nicht die, die formal dafür zugelassen ist. Der Grund dafür ist, dass es eine Studie gibt, die zeigt, dass Paclitaxel wöchentlich wirksamer ist als dreiwöchentlich mit einem Overall-Survival-Vorteil. Deshalb kommen wir auf wöchentlich.

Die zweite Frage ist: Was ist das bessere Taxan? Ich glaube, da gab es Konsens. Herr Ludwig hat, glaube ich, die Daten von Herrn Spehn zitiert. 150 mg sind wirksamer, aber 100 mg sind äquieffektiv in der Gradishar-Studie. 100 mg wöchentlich nab-Paclitaxel sind äquieffektiv wie das Docetaxel in der dreiwöchentlichen Dosierung. Das ist der Grund, warum wir das nicht als Standard schreiben. Das ist so, weil es eben nicht besser ist. Aber es ist äquieffektiv; und deshalb halten wir es für einen geeigneten Standard. Das wird auch so eingesetzt. Wir haben jetzt keine konkreten – Ich habe die eigene Mammakarzinom-Sprechstunde für Zweitlinientherapie. Wir empfehlen es regelmäßig.

Wir haben noch ein zweites Problem: Paclitaxel muss, weil es zur Löslichkeit Cremophor enthält, zurzeit mit einem H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonist, also mit Ranitidin oder Cimetidin gegeben werden. Ranitidin haben wir nicht, Cimetidin mögen wir wegen der Interaktionen nicht. Das heißt, wir haben auch ein Verträglichkeitsproblem. Deshalb ist Paclitaxel zurzeit ein wenig außerhalb der Fachinformation, weil wir auf die beiden Zusatzpräparate gegen die allergische Reaktion verzichten würden, potenziell das Dexamethason höher dosieren, was in Kombination mit einigen Immuncheckpoint-Inhibitoren keine gute Idee ist. Das heißt, wir brauchen in der Praxis eine Alternative für das Paclitaxel. Deshalb: Ja, wir halten das nicht für ein optimales Design der Studie, aber wir halten nab-Paclitaxel aus diesen beiden Gründen für eine geeignete Therapie. Wöchentliche Dosierung ist Standard, und nab-Paclitaxel ist äquieffektiv, nicht besser als ein anderes Taxan, aber besser verträglich, und deshalb ist es eine geeignete Option.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Herrn Marx, Herrn Lenzen, Frau Müller. – Herr Marx, bitte.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe eine Rückfrage an Herrn Wörmann. Sie haben jetzt auf die wöchentliche Dosierung von Paclitaxel rekurriert, und Sie beziehen sich dabei wahrscheinlich auf die Studie Mauri et al. 2010, die Sie uns auch in Ihrer Stellungnahme mitgeteilt haben. Dazu habe ich eine Frage. In dieser Studie, diesem Review, wurden verschiedene Studien miteingeschlossen, unter anderem auch die eben schon besprochene Gradishar-Studie 2005 und 2009. Das sind die einzigen Studien in diesem Review, in denen nab-Paclitaxel eingesetzt wurde. In den anderen wurde Paclitaxel eingesetzt. Kann man in diesem Fall, um das für diese wöchentliche Gabe zu begründen, dann das von diesem Review aus schließen, da nur 9 Prozent der Patienten, die in diesem Review betrachtet wurden, mit nab-Paclitaxel behandelt worden sind? Wie sehen Sie das?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Den Review würde ich vor allem dazu beziehen, um die wöchentliche Dosierung insgesamt von Paclitaxel, nicht spezifisch vom nab-Paclitaxel zu begründen. Da bin ich völlig auf Ihrer Seite. Deshalb habe ich das so deutlich trennen wollen. Wir müssen trennen: Was ist das bessere Taxan? Und: Was ist die bessere Dosierung? Aber grundsätzlich: Die wöchentliche Dosierung Paclitaxel – wöchentlich ist wirksamer als dreiwöchentlich Paclitaxel. Nur immer Paclitaxel, völlig auf Ihrer Seite. Aus dem Review kann man das nicht herausnehmen. Die Daten aus dem Review, die sehr hoch sind – das sind 1 700 Patienten – kann man für wöchentlich gegen dreiwöchentlich nutzen, um für uns formal zu begründen, warum wir uns etwas außerhalb der Fachinformation bewegen. Wir machen es wöchentlich, und damit wir damit nicht in Regressprobleme kommen, brauchen wir eine gute Begründung, und dafür ist der Mauri-Review, glaube ich, der richtige. Die zweite Frage ist dann nab-Paclitaxel. Das ist nur in wöchentlicher Dosierung getestet worden. Die Gradishar-Studie ist auch nicht die perfekte Studie. Sie wurde damals in der Ukraine – bei allem Respekt vor den Kollegen – durchgeführt. Trotzdem ist es das Einzige, was wir haben. Um Äquieffektivität zu zeigen, glaube ich, kann man es nehmen, aber nicht um Überlegenheit zu zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzungen, Herr Ludwig?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich würde die Qualität dieser Studien nicht vergleichen wollen, weil Herr Wörmann sicherlich weiß, dass auch die andere Studie quer Beet in Praxen, Krankenhäusern durchgeführt wurde. Von daher: Solange wir nicht einen genauen Überblick über die Studienzentren haben; das ist ja ein generelles Problem, das wir bei randomisierten kontrollierten Studien immer häufiger haben, dass Patienten aus ganz unterschiedlichem Umfeld eingeschlossen werden und wir gar nicht wissen, wie die Qualität der Therapie ist. Von daher, glaube ich, ist das kein gutes Kriterium.

Ich wollte nur noch ganz kurz etwas sagen. Wir bewegen uns nicht etwas außerhalb der Zulassung, wir bewegen uns eindeutig im Off-Label-Use. Die Zulassung – das hat Herr Wörmann korrekt dargestellt – ist eindeutig die dreiwöchige Gabe und die einwöchige Gabe ist nicht zulassungskonform, also Off label. Ich würde die Gradishar-Studie, die 2012 publiziert wurde, nicht zu sehr abwerten wollen. Wir haben nicht so viele Studien, wo man bei einem Medikament mit unterschiedlicher Dosierung wirklich einmal schaut, was herauskommt. Dass die Toxizität bei der wöchentlichen Gabe von 150 mg/m<sup>2</sup> höher ist, ist offensichtlich, aber das Ergebnis ist immerhin bei einer relativ überschaubaren Patientenzahl von 302 Patientinnen doch beeindruckend – ein p-Wert von 0,008. Von daher können wir diese Studie nicht einfach vom Tisch wischen, sondern müssen sagen: Wir haben eine Studie, die eindeutig gezeigt hat, dass 150 mg wöchentlich besser sind als 100 mg. Von daher wären 125 mg sicherlich für dieses Studiendesign eine vernünftige Alternative gewesen, ganz abgesehen davon, dass es unstrittig ist, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht korrekt umgesetzt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage Herr Marx.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe eine Nachfrage dazu, insbesondere, weil Herr Ludwig uns jetzt diese Daten so dargestellt hat. Vielen Dank dafür. Zum einen: Wie könnte man daraus noch eine Äquieffektivität dieser verschiedenen Dosierungen herleiten, da uns klar ist, dass die Nichtunterlegenheitsgrenze dieser Studie nicht mitgeteilt wurde und man daher nicht weiß,



inwiefern eine Äquieffektivität besteht? Und: Wie betrachten Sie das, wenn Sie diese Äquieffektivität postulieren? Wie betrachten Sie dann, dass der pU selbst den Zulassungsantrag für die Erstlinie aufgrund des numerisch kürzeren Gesamtüberlebens in der Erstlinie zurückgezogen hat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hell dazu, dann Herr Wörmann.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Das waren jetzt drei Punkte. Ich fange hinten an, beim Zulassungsantrag Abraxane. Der wurde für die Erstlinie zurückgezogen; das ist richtig. Der Unterschied in der Erstlinie im Gesamtüberleben – Es ging um 71 versus 77,9 Wochen. Es ist kein signifikanter Unterschied nachgewiesen worden. Es war eine Superioritätsstudie. Es war genauso auch keine signifikante Unterlegenheit nachgewiesen worden. Man konnte nicht zeigen, dass es eine Überlegenheit in der Erstlinie für nab-Paclitaxel gibt. Das ist das, was man nicht zeigen konnte. Man konnte es für die mehr als Zweitlinie zeigen.

Das Zweite war: unterdosiert, 100 mg. Ich denke, es gibt die überschaubare Studienlage. Die ist so, wie sie ist. Es waren Superioritätsstudien, es waren keine Unterlegenheitsstudien. Daran können wir heute nichts mehr ändern, das ist so. Was man aber auch anschauen muss, ist, wie der experimentelle Arm abgeschnitten hat. Der experimentelle Arm hat ein medianes Gesamtüberleben von 25 Monaten. Wir reden von 25 Monaten, das sind mehr als zwei Jahre. Das ist eine Zahl, die wir vor einem Jahr, anderthalb Jahren in dieser Indikation nicht für möglich gehalten haben, wo es wirklich seit langem nichts gegeben hat. Diese Zahl möchte ich einfach noch einmal zu bedenken geben.

Der zweite Punkt, Unterdosierung im Vergleichsarm: Wir haben uns alles angeschaut. Wir haben uns auch diverse Ergebnisse bei triple-negativen Mammakarzinomen angeschaut, unter anderem mit der Analyse von Miles, das ist schon eine Weile her, gut, 2013 veröffentlicht. Was wir sehen, ist, dass der Vergleichsarm, den wir mit der IMpassion130, alles deskriptiv ja, dass der fast bis aufs Komma gleich abschneidet, was PFS und Gesamtüberleben betrifft. Wir haben PFS von fünf Monaten, wir haben Gesamtüberleben von 18 oder 17,5 Monaten. Das können Sie genauso gut mit der Subgruppenanalyse machen, der E 2100. Da wurde nur Paclitaxel gegen Pacli-Bevacizumab geprüft. Wenn man den Vergleichsarm, den Paclitaxel-Arm, anschaut, sind wir auch wieder pi mal Daumen bei fünf Monaten PFS, und wir sind bei 16,4 Monaten OS für die TNBC-Subgruppe. Also, wir kommen in diesem Bereich heraus. Das ist kein direkter Vergleich, ich weiß, auch nicht adjustiert. Das sind andere Patienten. Wenn man sich die Patientencharakteristika in der Miles-Studie betrachtet, sieht man: Die sind schon ungefähr vergleichbar, was Vortherapien betrifft mit neoadjuvanter Therapie, was Tumorlast betrifft mit Metastasenlokalisierung. Es ist nicht so, dass wir mit unserem Vergleichsarm sehr schlecht abschneiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich wollte es trotzdem noch einmal sagen: Herr Ludwig, ich weiß, dass das jetzt ein bisschen unfair ist, weil Herr Spehn nicht da ist. Aber Taxan wöchentlich ist auch von der AkdÄ akzeptiert. Das steht so in den Leitlinien, dass wir das machen würden, und ich glaube, das müssen wir so stehen lassen. Die Frage ist dann, ob die Dosierung von 100 mg ein Problem ist. Ja, ich glaube, es ist nicht perfekt, aber Sie haben recht mit dem unteren Konfidenzintervall. Deshalb, glaube ich, würden wir auch in

keiner Leitlinie sagen, dass es in einer Art und Weise überlegen ist. Da wir aber das günstige Nebenwirkungsspektrum haben, würden wir es als gleichwertig ansehen. Wir reden jetzt über die wöchentliche Dosierung, und ich glaube, es muss auch mit wöchentlich Paclitaxel verglichen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Vielleicht eine kurze Anmerkung, Herr Wörmann. Die Bearbeitung unserer Stellungnahme ist durch mich erfolgt unter Beteiligung von Herrn Spehn. Ich bin so ehrlich, dass ich sage, dass ich nicht so viele Mammakarzinompatienten wie Frau Lüftner behandelt habe, aber sicherlich so viele wie Sie. Von daher finde ich die Formulierung, dass Herr Spehn nicht da ist, absolut überflüssig.

Ich will noch einmal ganz kurz die 100 mg erwähnen. Das war für uns wichtig, weil im Vergleichsarm die Frage der Dosierung und der Äquivalenz eine wichtige Rolle spielt. Dazu haben wir wenige Daten. Die sprachen dafür, dass sich bei höherer Toxizität 150 mg ein eindeutiger Überlebensvorteil ergibt. Und noch einmal: Wir haben hier eine Studie, in der mit ITT-Populationen im Augenblick kein Überlebensvorteil gezeigt werden kann. Das sollte man noch einmal klar formulieren. Inwieweit der Befund, der vorhin genannt wurde, 25 versus 18 Monate, der derzeit auch nicht signifikant ist, langfristig so Bestand hat, ist vollkommen offen. Wir kommen sicherlich noch zur Toxizität des Checkpoint-Inhibitors, die dann vor dem Hintergrund eines nicht signifikanten Überlebensvorteils im Augenblick auch eine Rolle spielt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Lüftner, dann Frau Hell, dann machen wir weiter mit der Fragerunde.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich glaube, mit der Anzahl der behandelten Patientinnen bin ich hier Sieger. Ich würde gerne noch einmal von den methodischen Dingen zur Biologie der Erkrankung kommen. Die Checkpoint-Inhibitoren haben in der Firstline-Monotherapie eine Remissionsrate von 26 Prozent; das ist extrem niedrig. Sie brauchen also einen Kombinationspartner im Sinne eines Synergismus, und den brauchen Sie möglichst lange. Mit 150 mg/m<sup>2</sup> nab-Paclitaxel ist üblicherweise eine Patientin im dritten oder vierten Zyklus nicht mehr gehfähig und stolpert, und damit verlieren Sie den Synergismus. Das heißt, wir müssen möglichst lange die Kombination aufrechterhalten. Ob man das mit 100 mg oder 125 mg tut, ist sicherlich ein akademisches Gespräch wert.

Der zweite Aspekt: Eine Nichtvorbehandlung mit einem Anthrazyklin in der Adjuvanz/Neoadjuvanz würden wir vom Grundsatz her heute außerhalb von Kontraindikationen als Fehler ansehen. Aber immerhin ist es ein randomisierter Fehler, und wenn die Patientinnen unter Nichtvorbehandlung mit Anthrazyklin dann besser kommen, weil sie nicht so viel Chancen hatten, durch eine Exposition eine Multidrug-Resistenz zu entwickeln – Es ist müßig, im Jahr 2020 darüber zu diskutieren, ob man dann ein Anthrazyklin geben muss und dann ein Taxan. Wir wissen aus den alten Nabholtz-Daten, die stammen wirklich aus dem letzten Jahrtausend, dass man dieses Spiel äquieffektiv Ping-Pong oder Pong-Ping spielen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Hell.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Ich wollte nur ganz kurz sagen: Ja, Herr Prof. Ludwig verwies auf die Gesamtpopulation der Studie, die ITT-Population. Die ist aber nicht Gegenstand dieses Verfahrens hier. Wir haben eine Zulassung für die Patienten mit PD-L1-positiver Expression und das aus gutem Grund. Die Patienten, die keine Expression mit PD-L1 hatten, hatten tatsächlich auch keinerlei Vorteile von der Therapie, weder was das progressionsfreie Überleben, noch was das Gesamtüberleben betraf. Die Kurven lagen übereinander. Es war also sehr deutlich, dass PD-L1 ein prädiktiver Faktor für das Ansprechen der Therapie mit Atezolizumab war. Die Ergebnisse der ITT sind nicht Gegenstand dieses Verfahrens.

Der zweite Punkt zum Gesamtüberleben: Es ist so, dass es in der Studie einen hierarchischen Testplan gab. Was man aber sagen muss, ist, dass erstens deshalb im Moment sozusagen aus der hierarchischen Testung keine formale Testung für das Gesamtüberleben der PD-L1-positiven Populationen erfolgen kann. Jetzt gibt es aber zwei Dinge. Das eine ist: Wir sind hier in der Nutzenbewertung. Wir haben uns genau daran gehalten, wie wir die Ergebnisse darstellen. Wir sehen ganz klar, was den Punktschätzer und die Konfidenzdauer betrifft, hier einen signifikanten Vorteil. Man muss auch sagen: Wir hatten schon ein medianes Gesamtüberleben von 25 Monaten in der ersten Analyse, wir haben es in der zweiten Analyse. Es sind 80 Prozent der erforderlichen Ereignisse der Information Fraction eingetreten. Für uns ist das ein robustes Ergebnis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Lenzen.

**Herr Dr. Lenzen:** Ich hatte noch eine Frage zur Dosierung. Ich glaube, darüber haben wir lange genug gesprochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte noch einen Punkt ansprechen, der auch vom IQWiG kritisiert wurde. Das IQWiG hat darauf abgehoben, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer zur Dosierung und zur Geeignetheit von nab-Paclitaxel vorgelegten Studien nicht diese spezielle Patientengruppe des Triple Negative Breast Cancer, betreffen. Das war einer der Punkte.

Jetzt wollte ich nur einmal sagen: Diese ganze Diskussion, die wir jetzt über Literatur, über die Veröffentlichung von Gradishar 2012 geführt haben, auf die Sie, glaube ich, abgehoben haben, Herr Prof. Ludwig, die eigentlich keine Empfehlung für die 150 mg ausspricht, sondern sagt: muss weiter untersucht werden; alle die beziehen sich nicht speziell auf Triple Negative Breast Cancer. Wie sehen Sie das? Gefordert wurde, dass es eine hinreichende Vergleichbarkeit zwischen nab-Paclitaxel und Paclitaxel gibt, und die Diskussionen über Evidenz beziehen sich auf das metastasierte Mammakarzinom insgesamt. Inwiefern kann man da vergleichen, oder ist das eine Scheinsicherheit, wenn ich sage, da ist ein kleiner Vorteil oder Gleichheit? Wie ist Ihre klinische Erfahrung? Unterscheidet sich die Rolle von nab-Paclitaxel bei metastasiertem Mammakarzinom allgemein, insbesondere beim Triple Negative Breast Cancer?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, die besten Studien zu diesem Vergleich betreffen zunächst wieder einmal die wöchentliche Diskussion. Da gibt es eine große Metaanalyse, eine 4.950 Patienten-Studie. Die hat in der Neoadjuvanz wöchentlich gegen

dreiwöchentlich verglichen. Dabei kam heraus, dass die, die am meisten von der wöchentlichen Dosis profitieren, die triple-negativen Mammakarzinome waren. Das war nicht präspezifiziert, ist zwar ein deutliches Ergebnis und als solches publiziert – wir haben das zitiert –, und es ist in der DGG-AGO-Stellungnahme ausdrücklich von Herrn Schmidt thematisiert, der „Sabine“-bedingt, in Frankfurt hängengeblieben ist. Wir haben das sauber aufgearbeitet. Ich glaube, Sie können das dort deutlich herausziehen, wir haben auch die Referenz dazu angegeben.

**Frau Dr. Müller:** Genau. Ich wollte nur – –

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein, ich finde das höchst relevant. Das ist genau die Frage, wenn wir das Thema etwas größer machen; wir können heute zum Beispiel auch Platinderivate bei den triple-negativen Mammakarzinomen diskutieren, die nicht zugelassen, aber besonders effektiv sind. Gut, es ist nicht die Vergleichstherapie, aber ich denke, wöchentliches Taxan scheint mindestens so wirksam zu sein bei triple-negativ wie bei den Hormonrezeptor-positiven.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Behring.

**Frau Dr. Behring:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, aber auch an Frau Lüftner. Sie haben gesagt, dass Sie aufgrund der Äquipotenz sehr häufig nab-Paclitaxel einsetzen, dass es einen sehr, sehr großen Stellenwert in Deutschland hat. Der Unternehmer hat in seiner Stellungnahme nicht direkt Zahlen genannt. Wir können auch nicht so richtig nachvollziehen, dass es in Deutschland so viel verwendet wird. Insbesondere vor dem Hintergrund der Äqui-Potenz kann ich mir vorstellen, dass man vielleicht doch eher zum zugelassenen Präparat greift. Haben Sie konkretere Zahlen dazu, wie oft das verwendet wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Lübker.

**Frau Dr. Lübker (Roche):** Wir wissen aus Versorgungsdaten, dass von allen mit Taxan behandelten, was ungefähr 50 Prozent betrifft, jede vierte Patientin nab-Paclitaxel in der ersten Linie bekommt. Zudem haben wir diesen Datenstamm aus dem MMF-Therapiemonitor. Auf die haben wir auch im Dossier verwiesen, und zusätzlich haben wir noch eine Analyse aus einem Register aus Heidelberg, und dort bekommen 28 Prozent der Erstlinienpatienten nab-Paclitaxel, wöchentlich.

**Frau Dr. Behring:** Kurze Rückfrage: Sie sagten, ungefähr 25 Prozent der Taxan-Patienten bekommen nab-Paclitaxel und die anderen bekommen was? Also Doce- und Paclitaxel? Können Sie das noch einmal sagen?

**Frau Dr. Lübker (Roche):** Sie meinen jetzt von den mit Taxan Behandelten? Das kann ich kurz nachschauen und gleich nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay? – Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Es ist relativ einfach. In der metastasierten Situation Firstline hat Docetaxel keinen Stellenwert, weil das einfach zu toxisch ist. Ansonsten werden

hier Zahlen genannt, die festzustellen sind, aber wir müssen sie vor dem Hintergrund der Generika-Landschaft sehen. Konventionelles Paclitaxel ist seit ewigen Zeiten generisch und damit auch im Rahmen der Wirtschaftlichkeit ein gern gesehenes Therapeutikum. Nab-Paclitaxel ist gerade oder kürzlich erst generisch geworden, sodass diese Daten, die wir historisch jetzt heranziehen, einfach gebiast sind, allein von der Generika-Verfügbarkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Vervölgyi, dann Herrn Marx.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe zunächst noch eine Anmerkung zu dem, was gerade diskutiert worden ist, nämlich der Gabe von Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel. Aus den Unterlagen, die der pU in seiner Stellungnahme vorgelegt hat, wurde Paclitaxel eigentlich in jedem Bereich öfter gegeben als nab-Paclitaxel. Das passt ein wenig zu dem, was gerade gesagt worden ist.

Ich habe aber noch eine Frage zu der spezifischen Betrachtung des triple-negativen Brustkrebses. Ich glaube nicht, dass das in der Nutzenbewertung der Hauptgrund unserer Kritik war, sondern ich glaube, dass es wichtiger ist – und das wäre meine Frage, vor allem an die Kliniker –, ob es nicht wichtiger ist, die Therapielinien zu betrachten. Wenn man sieht, in der Zweitlinie ist nab-Paclitaxel zugelassen, in der Erstlinie nicht, im neoadjuvanten Bereich dann wiederum wohl, ob das nicht eigentlich eher der Punkt ist, auf den man achten müsste, als spezifisch auf den triple-negativen Brustkrebs zu schauen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte von den Klinikern antworten? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich bin nicht sicher, ob ich die Frage richtig verstanden habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Wenn es um die Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel mit Paclitaxel geht, ist es dann eher relevant, auf den triple-negativen Brustkrebs im Spezifischen zu schauen – das, was Frau Müller gerade angesprochen hat –, oder geht es eher darum, dass man das auf einer bestimmten Therapielinie betrachten muss? Kann man alle Therapielinien in einen Topf werfen, oder sollte man das eher bezogen auf Therapielinie machen? Frau Lüftner hatte in ihrem Eingangsstatement gesagt, dass die Daten zur Neoadjuvanz auch berücksichtigt werden müssen, um die Äquipotenz zu belegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein, da muss ich leider sagen, das ist keine Oder-, sondern eine Und-Verknüpfung. Man muss auf beides achten. Ich glaube, dass wir schon dadurch einen großen Wert haben, dass wir in den großen Gruppen zum Beispiel die Neoadjuvanz- oder Adjuvanz-Therapie haben. Es sind einfach größere. Wenn wir zum Beispiel bei Neoadjuvanz gute Daten haben, ist es für uns schon wichtig zur Bestätigung, wenn wir große Kollektive von Patientinnen haben. Das heißt, die Daten halte ich schon für relevant.

Ja, ich halte die Therapielinien natürlich für relevant, ob es Erst- oder Zweitlinie ist. Aber die Biologie ist heute mindestens genauso wichtig. Aber ich glaube, dass man beides so sehen kann. Als Kliniker können wir das nicht voneinander trennen und dann eine Priorität alleine setzen. Wir müssen beides machen, ohne Frage. Ich glaube, wir müssen beides betrachten: triple-negativ und nicht triple-negativ. Es wird noch ein bisschen komplizierter, wenn wir die PD-L1-Situation eigentlich auch noch mit hineintun müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Kurze Ergänzung. – Wir müssen, glaube ich, ganz nüchtern sagen, dass wir es derzeit nicht wissen. Es gibt keine randomisierten Daten, die eine hohe Evidenz dafür zeigen, was besser ist. Deshalb sollten wir nicht um den heißen Brei herumreden; wir wissen es derzeit nicht. Auf der einen Seite die höhere Toxizität, unbestritten, auf der anderen Seite die Wirksamkeit; keine Daten eindeutig aus großen randomisierten kontrollierten Studien, die uns eine Überlegenheit von nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel zeigen. Das gilt übrigens auch für andere Indikationen, für die dieser Wirkstoff, der massiv beworben wurde, als er auf den Markt kam – Auch dort haben wir nicht die überzeugende Evidenz, dass es überlegen ist. Aber trotzdem wird es mit großer Begeisterung eingesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Marx.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe eine Frage, die etwas aufgreift, was Frau Lüftner erklärt hat, als wir uns über die Dosierung ausgetauscht haben. Eine Sache, die Sie betont hatten, war das Nebenwirkungspotenzial von Paclitaxel und von nab-Paclitaxel und dass es bessere Kombinationsmöglichkeiten für die sequentielle Monotherapie mit sich bringt. So hatte ich Sie verstanden. Deshalb wollte ich nach der Einschätzung aller Kliniker zu der vorliegenden Studie fragen, in der im Kontrollarm auch eine nab-Paclitaxel-Monotherapie eingesetzt wurde, wo die S3-Leitlinie ganz klar die sequentielle Monotherapie empfiehlt. So wollte ich fragen, wie Sie das bezüglich der Daten, die wir vorliegen haben, einschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte beginnen? – Frau Lüftner. – Keiner will so richtig.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich bin nicht sicher, ob ich Ihre Frage richtig verstehe. Also, die sequentielle Monotherapie ist Standard, sofern wir keinen biologischen Modifikator haben. Die Biologie der Erkrankung beim triple-negativen Mammakarzinom ist eigentlich so: Die sprechen auf Chemotherapie relativ gut an und sind dann refraktär. Das heißt, man muss am Anfang irgendwie einen guten Synergismus hinbekommen, weil einem die Patientinnen sonst entgleiten. Mehr habe ich Ihre Frage nicht verstanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Marx.

**Herr Dr. Marx:** Wie gesagt, es wurde eine sequentielle Monotherapie auch in der S3-Leitlinie empfohlen. In der Studie hier wurde nur eine Monotherapie durchgeführt, mindestens sechs Zyklen Monotherapie nab-Paclitaxel im Kontrollarm, ohne dass eine Anthrazyklin-Therapie noch vorgesehen war. Das wollte ich fragen, wie Sie das einschätzen.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Jetzt, glaube ich, habe ich es verstanden. – Ich bin sicher, dass diese Patientinnen – sonst wäre niemals dieses gute Überleben im Kontrollarm herausgekommen – eine Ad libitum und bis zum Ausschöpfen aller Therapielinien sequentielle Therapie erhalten haben. Das mediane Überleben von einem triple-negativen Mammakarzinom unbehandelt – und unbehandelt ist fast auch nur mit einer Linie in meinen Augen – liegt bei sechs Monaten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Gut, ich habe auf die Problematik in der Analyse hinsichtlich der Anthrazyklin-naiven Patienten bereits hingewiesen. Ich kann diese Frage so detailliert nicht beantworten, weil ich dazu die Daten nicht genau kenne. Ich glaube aber, dass sie letztlich berechtigt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hell.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Noch zur Klärung: Was hier in der Studie definiert ist, ist die erste Linie Monotherapie mit nab-Paclitaxel. Natürlich haben die Patienten danach weitere Therapien bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Wir haben jetzt verschiedene Einschränkungen, Unsicherheiten diskutiert bei der Evidenz, die wir betrachten, oder auch bei der Evidenzübertragung, haben aber auch gehört, an welchen Punkten das möglich ist.

Ich habe noch eine Nachfrage an die Kliniker, sowohl AkdÄ als auch DGHO – die anderen sind leider heute nicht da. Und zwar geht es um den eben schon erwähnten Vergleichsarm in der IMpassion130-Studie. Die EMA diskutiert den nab-Paclitaxel-Vergleichsarm auch und sagt aber, dass sie davon ausgehen, „is acceptable the choice of nab-paclitaxel“ und verweisen darauf, dass neben einer Veröffentlichung, die hier auch diskutiert wurde, begrenzt übertragbar, Arpino 2016, auf den „Efficacy Outcome of the Kontrollarm is comparable to historical controls“. Also, sie sagen einfach, der Vergleichsarm liegt in der Größe, die sie erwarten würden, und deshalb gehen sie in der Gesamtschau nicht von einer signifikanten Untertherapie durch nab-Paclitaxel in dieser 100 mg-Dosis aus.

Jetzt ist meine Frage an die Kliniker: Wie ist da Ihre Einschätzung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben das genauso diskutiert. Ich möchte noch dazu sagen, der Erstautor der Studie, Peter Schmidt, ist früher Charité-Mitarbeiter gewesen, bevor er nach England gegangen ist. Insofern gibt es weiter viele Diskussionen und auch viele Konnektionen. Die kritische Frage ist natürlich, ob es eine Untertherapie ist. Wenn man die jetzigen Daten und die neueren anschaut, dann stimmt das.

Vielleicht noch zu der Frage von Herrn Marx: Die Patientinnen haben über ein Jahr noch im Kontrollarm gelebt, über den Progress hinaus. Das spricht sicher auch dafür, dass sie jetzt nicht sequentiell behandelt worden sind, die wird man nicht einfach gelassen haben. Insofern

verstehe ich Ihre Frage vom Formalen, das Wording ist, glaube ich, nicht perfekt. Aber davon auszugehen, dass sie nicht behandelt werden, ist, glaube ich, nicht so korrekt. Davon kann man nicht ausgehen. Von uns aus würden wir sagen: Der Vergleichsarm ist von dem Ergebnis her so nachvollziehbar. Das heißt, wenn man das in sich verwertet, würde das nicht unser kritischer Punkt sein. Ich denke, man kann auch viele weitere Fragen stellen. Man kann zum Beispiel die Frage stellen, ob wir wirklich sicher sind, ob eine Gruppe von Patientinnen nicht profitiert. Wenn wir nachher über die Grenzen 50 Prozent diskutieren, können wir schauen, ob es nicht eine Gruppe geben wird, die besonders profitieren würde. Ich glaube, es gibt sehr viel auf der Seite der Biologie, das noch nachgerüstet werden könnte, um die optimale Patientenpopulation weiter herauszuixen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Dann Frau Behring.

**Frau Dr. Behring:** Ich habe eine Frage. Herr Wörmann hat erklärt, dass man sich für nab-Paclitaxel entschieden hat, um zu vermeiden, dass die Interaktion zu Kortikosteroiden möglicherweise die Wirkung von Atezolizumab abschwächt. Die EMA hatte diskutiert, dass diese Hypothese heutzutage nicht mehr gilt. Ich habe in Ihrer Fachinformation nachgeschaut. Da schließen Sie eigentlich die Gabe von Kortikosteroiden in Kombination nicht unbedingt aus. Wie stehen sie jetzt eigentlich zu diesem Argument?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe als Erstes Frau Hell, dann Herrn Wörmann.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Wir können die Gabe von Kortikoiden nicht ausschließen, weil die dann, wenn entsprechende immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten, zur Therapie benötigt werden. Das ist einfach notwendig. Zu dem Punkt, dass es so nicht mehr zutrifft, dass Kortikoide die Antwort sozusagen beeinträchtigen: Das wissen wir schlichtweg noch nicht. Es gibt zum Beispiel eine Publikation, die durchaus einen Zusammenhang mit der Kortikoidgabe bei Beginn der Immuntherapie bei NSCLC herstellt, also beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom, bei Melanomen. Es gibt eine Arbeit, die das anders sieht. Beim TNBC gibt es bisher dazu einfach keine Ergebnisse. Das können wir Ihnen im Moment nicht sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann und dann Frau Lüftner.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Dann habe ich eben zu schnell geredet; Entschuldigung. Ich habe nicht gesagt, dass das in der Studie so durchgeführt werden musste. Ich bin schon der Meinung, dass es nicht das optimale Studiendesign ist. Aber in individuellen Situationen zurzeit, wenn Sie eine Patientin haben, der Sie Paclitaxel geben müssen mit einer Reaktion, würden Sie relativ viele Steroide geben. Das heißt, der einzelne Arzt muss für sich diskutieren, ob das die optimale Situation ist, ob er höher dosierte Steroide gibt oder zum Beispiel ein anderes Taxan einsetzt. Ich glaube nicht, dass das der Grund sein dürfte, auf Taxane zu verzichten. Es gibt auch andere Studien, in denen das durchaus kombiniert werden durfte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Wir wissen aus der Gesamtdatenlage, auch bei anderen Tumorentitäten, dass eine a priori Steroidkomedikation für Checkpoint-Inhibitor-Therapien



ungünstig ist. Wir wissen, wenn unter Laufen der Therapie Steroide wegen Nebenwirkungen eingesetzt werden, ist die Effektivität nicht kompromittiert. Bei diesen pulsatilen wöchentlichen Gaben wissen wir es einfach nicht. Wir wissen: Da können PD-L1-Expressionen an irgendwelche Zellen rauf und runter reguliert werden, aber im Sinne der Patientin würde man grundsätzlich erst einmal auf ein Steroid verzichten wollen. Dass in der Fachinformation nicht steht, dass man das ausschließen muss, kann ich nachvollziehen, weil es auch die seltene Patientin gibt, die auf ein Taxan eine Emesis entwickelt, und da werden Sie ein Steroid geben. Sie können sie es ja nicht brechen lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue einmal in die Runde. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich wollte abschließend Herrn Wörmann konkret fragen, wie er mich subsumierend überzeugen kann. Wir haben eine nicht zugelassene Therapie, Zulassungsantrag wurde gestellt, wieder zurückgezogen. Es wurde nab-Paclitaxel nicht zugelassen. Es wurde nicht gezeigt, dass die 100 mg, Off label, wie Sie sagen, bei Paclitaxel eingesetzt worden sind, bei nab-Paclitaxel in einer ausreichenden Menge an Patienten ebenfalls einen Vorteil hat, und in der Versorgung haben wir zumindest nach aktuellen Daten 75 Prozent, die Paclitaxel bekommen und nicht nab-Paclitaxel. Was spricht hier für die Akzeptanz von nab-Paclitaxel?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich trenne es jetzt noch einmal. Erster Punkt war, dass wir zwei Dinge diskutiert haben, wöchentlich gegen dreiwöchentlich: Wöchentlich akzeptieren wir erst einmal so, dass wöchentlich besser ist als dreiwöchentlich. Das ist schon mal Off label. Wir sind schon in einem Bereich, wo auch Sie akzeptieren, dass wir etwas anders behandeln, als in der Fachinformation steht. Der zweite Punkt ist dann nab-Paclitaxel. Ich bin auch der Überzeugung, dass nach den vorliegenden Daten nab-Paclitaxel nicht erwiesen wirksamer ist als Paclitaxel. Es hat aber ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum. Das heißt, bei Äquieffektivität ist es eine der möglichen Optionen, die als solches der einzelne Arzt diskutieren muss. Ich muss Ihnen auch nicht erklären, dass Paclitaxel an sich kein wirklich freundliches Präparat ist. Es hat eine ganze Reihe von Nebenwirkungen. Sie brauchen eine Reihe von Medikamenten, um die Toxizität zu reduzieren, einschließlich der allergischen Reaktion, einschließlich der Steroide und auch der Antiemese. Ich hoffe, nicht herübergebracht zu haben, dass ich der Überzeugung bin, dass nab-Paclitaxel dem Paclitaxel überlegen ist. Aber bei Äquieffektivität ist es eine Option, die etwas weniger Nebenwirkungen hat. – Ist das ausreichend überzeugend?

**Herr Dr. Mayer:** Das ist ausreichend. Aber es ist nicht zugelassen - also äqui, nicht besser.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Dafür bin ich auch nicht zuständig. Ich hoffe, dass ich die Argumente jetzt fachlich herüberbringen konnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hell, bitte.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Ich muss noch einen Punkt dazu anführen. Behandlungsrealität heutzutage: Anthrazykline Standardoptionen in der Erstlinie, Taxane Standardoptionen der

Erstlinie. Ich kann Ihnen jetzt den Prozentsatz nicht sagen, aber ich würde schätzen, in 90 Prozent der Fälle nicht so eingesetzt wie zugelassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue einmal in die Runde. – Herr Marx, bitte.

**Herr Dr. Marx:** Eine Frage an den pU. Die EMA hat Ihnen im wissenschaftlichen Beratungsgespräch mitgeteilt, dass eine Studie mit dem direkten Vergleich mit Paclitaxel empfohlen wird. Das ist die IMpassion131. Dazu habe ich eine Frage an Sie: Wann ist mit Daten aus dieser Studie vom Direktvergleich mit dem zugelassenen Paclitaxel zu rechnen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Hell.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Überlebensdaten – das sind ja die Daten, die Sie wahrscheinlich am meisten interessieren – werden wir im Laufe des nächsten Jahres bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Da die Toxizität bisher so wenig angesprochen wurde, würde ich gerne den pharmazeutischen Unternehmer noch einmal fragen: Wenn man sich die UE Grad V und andere Dinge anschaut, vor allen Dingen auch die kumulative Inzidenz, hat man den Eindruck, dass Atezolizumab eindeutig toxischer ist. Diese Unterschiede hinsichtlich der Verträglichkeit wurden aber nicht statistisch durchgerechnet, jedenfalls haben wir das nicht so klar gefunden. Deshalb würde mich diese Frage interessieren.

Zum anderen wollte ich noch darauf hinweisen: Wir benutzen hier einen Biomarker mit PD-L1  $\geq$  1 Prozent, dem wir auch mit gewisser Zurückhaltung begegnen sollten, weil wir derzeit keine besseren haben. Das wird auf benachbarten Immunzellen im Tumor untersucht. Ob das über den gesamten Organismus relevant ist, wissen wir derzeit nicht – ein weiteres großes Problem. Von daher, denke ich, sollte man das zumindest gerne beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hell.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Wir haben im Dossier sehr genau die Daten zur Verträglichkeitsstatistik aufgearbeitet. Wir sehen bei den Gesamt-UE, also insgesamt alle UEs, keinen Unterschied. Wir sehen bei den UE Grad III/IV insgesamt keinen statistischen Unterschied, bei den UE Grad III nicht, UE Grad IV nicht, UE Grad V nicht. Es gab zwei Todesfälle aufgrund von UE im Atezolizumab-Arm, es gab einen Todesfall im nab-Paclitaxel-Placebo-Arm. Wir sehen keinen statistisch signifikanten Unterschied bei den SUEs. Wir sehen einen Unterschied bei den Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund von UE; da gibt es einen signifikanten Unterschied, Hazard Ratio 2,34. Gründe dafür sind vielfältig: 31 PTs kommen infrage, 14 SOCs. Es gibt eine gewisse Häufung - also keiner der einzelnen PTs ist statistisch signifikant, aber es gibt eine gewisse Häufung bei dem Punkt Polyneuropathie – auch nicht verwunderlich. Die mediane Behandlungsdauer mit nab-Paclitaxel lag im experimentellen Arm bei 5,2 Monaten und im Placebo-Arm bei 3,7 Monaten. Insgesamt hatten die Patienten im experimentellen Arm auch mehr nab-Paclitaxel erhalten, und entsprechende kumulative Toxizität davon sind ja neurotoxische Nebenwirkungen. – Das war der erste Teil Ihrer Frage.

Der zweite Teil war, glaube ich, der Punkt zu PD-L1. Das einzige, was ich sagen kann: Wir haben erstens überprüft – Wir haben hier sozusagen eine prospektive Studie, die zeigt, dass PD-L1, gemessen an den Immunzellen im Tumor, ein signifikant prädiktiver und sogar prognostischer Faktor war. Wir haben darüber hinaus auch explorative Analysen für die unterschiedlichen PD-L1-Expressionen – Es gibt die Klassen von über 1 Prozent, 1 bis 5 Prozent, mehr als 5 Prozent, insgesamt drei Klassen. In allen drei Klassen sehen wir einen positiven Effekt für die Behandlung mit Atezolizumab. Wir sehen keinen Effekt für die Behandlung von Patienten, die keine PD-L1-Expression zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Kurze Rückfrage. – Numerisch unterscheiden sie sich in allen Bereichen, Behandlungsabbruch habe ich nicht angesprochen, da haben Sie einen statistisch signifikanten Unterschied angegeben. Bei kleinen Fallzahlen wundert es einen nicht, dass sie statistisch nicht signifikant sind. Wir reden von zweistelligen Patientenzahlen, aber trotzdem ist auffällig, dass es in allen Gruppen, egal, ob wir über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sprechen, über therapiebedingte SUEs usw., überall eine höhere Toxizität gibt. Die Frage hat ja einen Hintergrund. Wir wissen inzwischen, dass nach Checkpoint-Inhibitoren die Spättoxizität eine zunehmende Bedeutung gewinnt. Deshalb die Frage an Sie: Wie lange sind diese Patientinnen oder Patienten, wenige Patienten, nachbeobachtet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hell.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Ich wollte noch einmal darauf hinweisen, dass wir es mit unterschiedlichen Behandlungsdauern zu tun haben, sodass es weniger um die schiere Anzahl von Inzidenzen geht, sondern dass eine Betrachtung nach Time-to-Event-Analysen notwendig ist. Deshalb die Betrachtung der Hazard Ratios, und die hatte ich Ihnen vorgestellt.

Nachbeobachtung. Wir haben den sogenannten FDA-Safety-up-date-Report für die Safety dargestellt. Das heißt, viereinhalb Monate nach der Primäranalyse wurden die Sicherheitsanalyse gefahren und – ich müsste nachschauen – aber aus dem Kopf lag die mediane Nachbeobachtungszeit, glaube ich, bei 18 Monaten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, zusammenzufassen. Wer macht das? – Bitte schön, Herr Daniels-Trautner.

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche)** Herzlichen Dank für die intensive Diskussion. Ich möchte kurz zusammenfassen. Patienten mit TNBC leiden an einer hochaggressiven Krebserkrankung mit einer sehr ungünstigen Überlebensprognose. Es sind häufiger jüngere Patienten betroffen als bei anderen Brustkrebstypen. Spezifisch auf die Biologie ihrer Erkrankung ausgerichtete zielgerichtete Therapien standen Patienten mit TNBC bislang nicht zur Verfügung. Hier liegt also ein besonders hoher therapeutischer Bedarf an neuen Behandlungsmöglichkeiten vor. In dieser Situation konnte die Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel das Gesamtüberleben der Patienten im Anwendungsgebiet

um sieben Monate auf 25 Monate, also auf über zwei Jahre, verlängern, ohne Verschlechterung in der Lebensqualität und bei einem insgesamt guten Verträglichkeitsprofil.

Besonderes Gewicht lag bei unserer Diskussion heute auf der Vergleichstherapie der Zulassungsstudie IMpassion130. In der Gesamtschau der vorhandenen Daten sehen wir den therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel als hinreichend vergleichbar mit den zugelassener Taxaner an. Nab-Paclitaxel ist eine relevante Option in der Erstlinienbehandlung des TNBC und wird in Leitlinien empfohlen. Aufgrund dieser Punkte und unter Beachtung der besonderen Situation im Anwendungsgebiet sehen wir nab-Paclitaxel als eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Aus Sicht von Roche ist daher eine Bewertung der Ergebnisse der IMpassion130 im Sinne der Patienten angebracht. Aus dem deutlichen und klinisch relevanten Vorteil beim Gesamtüberleben ergibt sich für Atezolizumab in der Erstlinienbehandlung des TNBC ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank für die Möglichkeit zur Anhörung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir machen hier gleich noch weiter in anderen Indikationen. Wir werden das selbstverständlich in unserer Betrachtung und Bewertung einzubeziehen haben. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11:05 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2016-B-007 Atezolizumab**

Stand: März 2016

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Atezolizumab

in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen dreifach-negativen Brustkrebs

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i> Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel zur endokrinen Therapie, auch wenn die jeweilige Zulassung nicht explizit auf den Hormonrezeptor-Status abstellt.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>nicht angezeigt</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<ul style="list-style-type: none"><li>– Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</li><li>– Gemcitabin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 05.05.2015): Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) <u>nicht</u> ordnungsfähig sind: Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau</li><li>– Richtlinie zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL) zuletzt geändert am 20. November 2014: DMP Brustkrebs</li><li>– Beschluss vom 28. Mai 2009: Protonentherapie beim Mammakarzinom</li></ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Atezolizumab L01XC32 Tecentriq®	<u>Zu prüfendes Anwendungsgebiet:</u> Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1$ % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.
<b>Chemotherapien</b>	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan® ist in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...] - adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie - palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.
Methotrexat L01BA01 Methotrexat-GRY TEVA®	Mammakarzinome: In Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium
5-Fluorouracil L01BC02 5-FU medac®	- fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Gemcitabin L01BC05 Gemzar®	Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat TEVA®	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...] - soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom [...]
Vindesin	Eindeutiges Ansprechen wurde auch bei folgenden Erkrankungen erzielt, jedoch liegen hierfür erst geringere Erfahrungen vor: [...]



L01CA03 Eldisine®	- Mammakarzinom
Vinorelbin L01CA04 Navelbine®	Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist.
Paclitaxel L01CD01 Paclitaxel Stragen®	Paclitaxel Stragen ist indiziert zur Erstbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, bei denen eine Anthracyclin-Therapie in Betracht kommt, oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen, die den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) – ermittelt durch immunhistochemische Methoden – mit Grad 3+ überexprimieren und für die eine anthracyclinhaltige Therapie nicht in Betracht kommt. Als Monotherapie ist Paclitaxel zur Behandlung von metastasierendem Mammakarzinom bei Patientinnen indiziert, bei denen eine Standard-Anthracyclin-Therapie erfolglos war oder nicht angezeigt ist.
Docetaxel L01CD02 Taxotere®	Taxotere® ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. Die Taxotere®-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben. Taxotere® ist in Kombination mit Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Taxotere® ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben.
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: - Mammakarzinom [...] Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Epirubicin L01DB03 Bendaepi®	Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich: - Mammakarzinom [...]
Mitoxantron L01DB07 Onkotrone®	- fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom [...]
Mitomycin L01DC03 Mito-medac®	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] - fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom
Eribulin L01XX41	HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist.

Halaven®	Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.
<b>Antikörper</b>	
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in Kombination mit Capecitabin therapiert werden.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

# **Abteilung Fachberatung Medizin**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung  
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach  
§ 35a SGB V**

**Vorgang: 2016-B-007 Atezolizumab**

Datum: 25.02.2016

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

## Inhalt

Indikation für die Recherche: .....	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	2
Systematische Recherche: .....	2
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse .....	4
Cochrane Reviews .....	6
Systematische Reviews .....	6
Leitlinien .....	14
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren .....	26
Primärstudien .....	26
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: .....	27
Anhang: .....	29
Literatur: .....	35

### Indikation für die Recherche:

Zur Behandlung von Patienten mit vorher unbehandeltem metastasierten oder nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen dreifach-negativen Brustkrebs

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Siehe Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Brustkrebs“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.02.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken

bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP, WHO. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen gesucht: CCO, ESMO, NCCN, NCI. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1926 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screeningverfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 12 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

#### Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p><b>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2014 [8].</b> Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs; Abschlussbericht; Auftrag V12-02</p>	<p><b>Versorgungsaspekt „Therapie bei metastasierten Erkrankungen“ (1.6.2.1 der DMP-Richtlinie)</b> <u>Chemotherapie</u> Eine Leitlinie gibt mit hoher GoR-Kategorie eine Empfehlung zur regelmäßigen Toxizitätsbeurteilung. Es handelt sich dabei im Vergleich zur DMP-Richtlinie um eine zusätzliche Empfehlung. Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.  Mehrere Leitlinien geben mit überwiegend hoher GoR- / LoE-Kategorie Empfehlungen für die Durchführung einer Chemotherapie bei metastasierter Erkrankung. Die Empfehlungen stimmen im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein, sind aber ausführlicher. Es ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.</p>
<p><b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015 [5].</b> Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin (neues Anwendungsgebiet)  vom 22. Januar 2015</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 27. Juni 2014:</b> HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. <i>[Neues Anwendungsgebiet: Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebietes auf Patienten, bei denen nach einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (Anwendung in einer früheren Therapielinie). Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das gesamte Anwendungsgebiet.]</i> <b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> <u>a) Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können</u> <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin <b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin:</b> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. <u>b) Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen</u> <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie <b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxanhaltigen Therapie:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <u>c) Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist</u></p>

	<p>Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. Sofern angezeigt:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab:</b></p> <p>Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</p>
<p><b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012 [4].</b>          Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin</p> <p>vom 19. April 2012</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet</b></p> <p>Das Arzneimittel Halaven® mit dem Wirkstoff Eribulin ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist, zugelassen. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.</p> <p><b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p><u>a) für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin:</b></p> <p>Es liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.</p>
<p><b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010 [6].</b>          Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use: Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau</p> <p>vom 20. Mai 2010</p>	<p>Die Anlage VI* wird im Teil B wie folgt ergänzt:</p> <p>„IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau“</p> <p>* Anlage VI Off-Label-Use, Teil A und B (§35c Abs. 1 SGB V)</p>

## Cochrane Reviews

Zur Fragestellung wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

## Systematische Reviews

<b>Guan X. et al., 2015 [7].</b>  Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials	<b>1. Fragestellung</b>  Here, we present a meta-analysis evaluating the benefits of the addition of platinum agents for the treatment of Triple-negative breast cancer (TNBC) on the basis of randomized-controlled clinical trials.
	<b>2. Methodik</b>  Population: TNBC  Intervention: platinum-based chemotherapy  Komparator: non-platinum-based chemotherapy  Endpunkt: ORR, pCR (absence of viable invasive tumor in breast and axillary nodes), OS, safety, toxicity  Suchzeitraum: bis November 2014  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8/1 142  Qualitätsbewertung der Studien: sample size, generation and concealment of sequence of randomization, allocation concealment, blinding, ITT analysis, multi- or one-center study  Heterogenität: chi-Quadrat, $I^2$ Statistik, „fixed-effect model“ bei statistisch signifikanter Heterogenität  Publikationsbias: funnel plot test
	<b>3. Ergebnisdarstellung</b>  <u>OS</u>



### Addition of platinum agents and OS

In addition, some other endpoints were reported in these studies. OS was reported in three randomized trials [13, 26,27]. As shown in the trial by Fan *et al.* [13], the median OS was statistically longer in the platinum-based arm than in the non-platinum-based arm [32.8 vs. 21.5 months, respectively, hazard ratio 0.41 (0.18–0.92),  $P=0.027$ ]. In the study by Carey *et al.* [26], the median OS was 7.5 months (95% CI, 5.0–11.6) for the non-platinum-based arm and 10.4 months (95% CI, 7.7–13.1) for the platinum-based arm. In the trial by Bhattacharyya *et al.* [27], the median OS was 16 months in the platinum-based arm versus 12 months in the non-platinum-based arm.

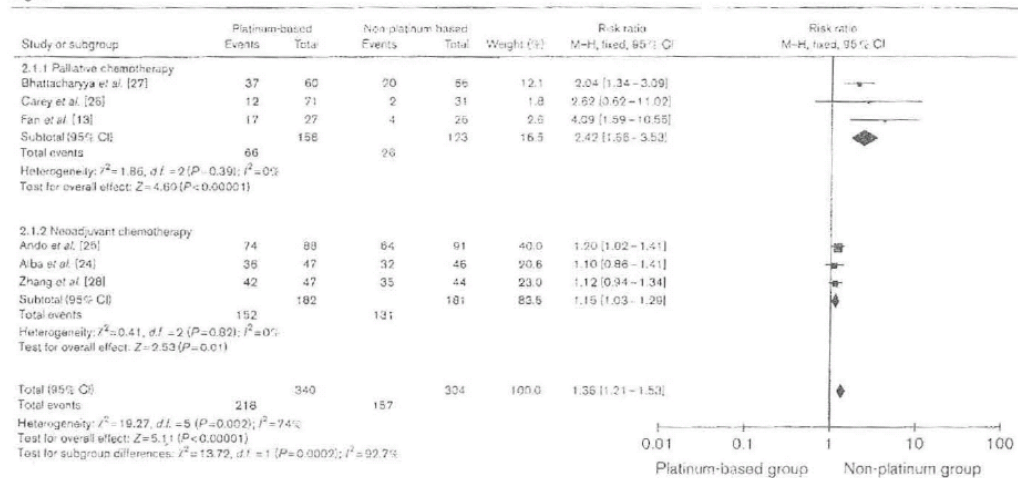
### ORR (overall study)

- RR = 1,36 (p < 0,00001)

### ORR (Subgruppen neoadjuvant und palliativ)

- Palliative: RR = 2,42 (p < 0,00001)
- Neoadjuvant: RR = 1,15 (p = 0,01)

Fig. 2



Meta-analysis of included studies analyzing objective response rates of platinum-based chemotherapy and non-platinum-based chemotherapy for participants with triple-negative breast cancer (fixed-effect model). Subgroups were divided to ensure homogeneity according to whether the setting of treatment was palliative chemotherapy for metastatic setting or neoadjuvant chemotherapy. CI, confidence interval.

- no significant publication bias

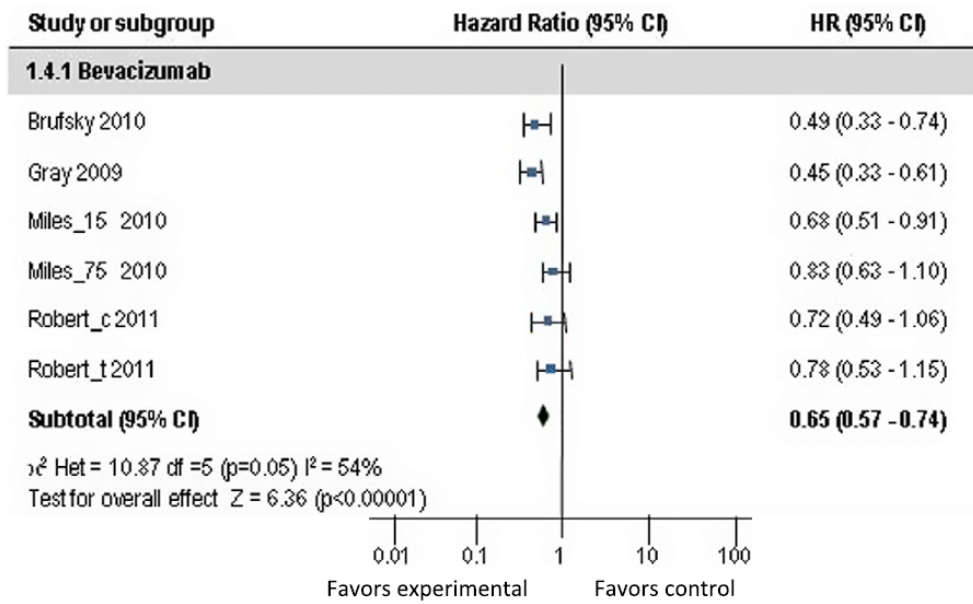
### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The results seemed to yield a better response rate and pathological complete response rate for platinum-based therapy in triple-negative breast cancer. However, because of the heterogeneous nature of primary trial outcomes, caution should be exercised in coming to this conclusion and further research is necessary to support these findings.

### 5. Hinweise durch FB Med

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Qualität der Studien nicht diskutiert, viele offene Studien</i></li> <li>• <i>aus öffentlichen Mitteln (China) finanziert</i></li> <li>• <i>Autoren geben an, keine Interessenkonflikt zu haben</i></li> </ul>																																												
<p><b>Bramati A. et al., 2014 [2].</b></p> <p>Efficacy of biological agents in metastatic triple-negative breast cancer</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of the present study was to perform a systematic review and meta-analysis of the studies available to date in the literature, in order to improve treatment strategies in this subgroup of patients.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with metastatic breast cancer as first or subsequent lines of therapy (population of patients with TNBC or with the chance of extrapolating data to the subgroup of patients with TNBC)</p> <p>Intervention: chemotherapy combined with a biological agent (BA)</p> <p>Komparator: chemotherapy alone</p> <p>Endpunkt:</p> <p>(1) progression-free survival (PFS), defined as the time from randomization until disease progression or death without disease progression or the date of the last follow-up for patients who were still alive without disease progression</p> <p>(2) overall survival (OS), defined as the time from randomization until death from any cause or the date of the last follow-up for patients who were still alive</p> <p>Suchzeitraum: January 2006 to February 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12/1 546 mit TNBC</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane “risk of bias table.”</p> <p>Heterogenität: chi-Quadrat, I<sup>2</sup> Statistik</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Table 1</b> Description of the studies.</p> <table border="1" data-bbox="391 1585 1348 1982"> <thead> <tr> <th>Author (type)</th> <th>Year</th> <th>Journal/congress</th> <th>Biological agent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Robert FP</td> <td>2011</td> <td>JCO (29)</td> <td>Bevacizumab</td> </tr> <tr> <td>Miles FP</td> <td>2010</td> <td>JCO (28)</td> <td>Bevacizumab</td> </tr> <tr> <td>Gray/Miller FP</td> <td>2009</td> <td>JCO (24–26)</td> <td>Bevacizumab</td> </tr> <tr> <td>Brufsky FP</td> <td>2011</td> <td>JCO (30)</td> <td>Bevacizumab</td> </tr> <tr> <td>Finn/Di Leo FP</td> <td>2009</td> <td>JCO (27–25)</td> <td>Lapatinib</td> </tr> <tr> <td>O’Shaughnessy FP</td> <td>2011</td> <td>NEJM (31)</td> <td>Iniparib</td> </tr> <tr> <td>Baselga FP</td> <td>2013</td> <td>JCO (34)</td> <td>Cetuximab</td> </tr> <tr> <td>Baselga FP</td> <td>2012</td> <td>JCO (33)</td> <td>Sorafenib</td> </tr> <tr> <td>Curigliano AB/FP</td> <td>2010 2013</td> <td>SABCS (35) Breast (36)</td> <td>Sunitinib</td> </tr> <tr> <td>Bergh J. FP</td> <td>2012</td> <td>JCO (32)</td> <td>Sunitinib</td> </tr> </tbody> </table> <p>FP full paper, AB abstract included in the metanalysis.</p>	Author (type)	Year	Journal/congress	Biological agent	Robert FP	2011	JCO (29)	Bevacizumab	Miles FP	2010	JCO (28)	Bevacizumab	Gray/Miller FP	2009	JCO (24–26)	Bevacizumab	Brufsky FP	2011	JCO (30)	Bevacizumab	Finn/Di Leo FP	2009	JCO (27–25)	Lapatinib	O’Shaughnessy FP	2011	NEJM (31)	Iniparib	Baselga FP	2013	JCO (34)	Cetuximab	Baselga FP	2012	JCO (33)	Sorafenib	Curigliano AB/FP	2010 2013	SABCS (35) Breast (36)	Sunitinib	Bergh J. FP	2012	JCO (32)	Sunitinib
Author (type)	Year	Journal/congress	Biological agent																																										
Robert FP	2011	JCO (29)	Bevacizumab																																										
Miles FP	2010	JCO (28)	Bevacizumab																																										
Gray/Miller FP	2009	JCO (24–26)	Bevacizumab																																										
Brufsky FP	2011	JCO (30)	Bevacizumab																																										
Finn/Di Leo FP	2009	JCO (27–25)	Lapatinib																																										
O’Shaughnessy FP	2011	NEJM (31)	Iniparib																																										
Baselga FP	2013	JCO (34)	Cetuximab																																										
Baselga FP	2012	JCO (33)	Sorafenib																																										
Curigliano AB/FP	2010 2013	SABCS (35) Breast (36)	Sunitinib																																										
Bergh J. FP	2012	JCO (32)	Sunitinib																																										

**Progression-free survival and overall survival in the bevacizumab studies**



Miles\_15 extracted from Miles et al. 2010 arm with bevacizumab 15 mg/kg.

Miles\_75 extracted from Miles et al. 2010 arm with bevacizumab 7.5 mg/kg.

Robert\_c 2011 extracted from Robert et al. 2011 arm with capecitabine ±bevacizumab.

Robert\_t 2011 extracted from Robert et al. 2011 arm with taxanes/anthracyclines±bevacizumab.

**Fig. 4.** Progression-free survival for patients with triple-negative breast cancer.

	<p><b>1.2.1 Bevacizumab</b></p> <p> <math>\chi^2</math> Het = 2.35 df = 4 (p=0.67) I<sup>2</sup> = 0%        Test for overall effect Z = 0.99 (p=0.32)     </p> <p>0.01 0.1 1 10 100</p> <p>Favors experimental      Favors control</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>Miles_15 extracted from Miles et al. 2010 arm with bevacizumab 15 mg/kg.</p> <p>Miles_75 extracted from Miles et al. 2010 arm with bevacizumab 7.5 mg/kg.</p> <p>Robert_c 2011 extracted from Robert et al. 2011 arm with capecitabine ±bevacizumab.</p> <p>Robert_t 2011 extracted from Robert et al. 2011 arm with taxanes/anthracyclines±bevacizumab.</p> </div>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>No improvement of OS was detected in patients treated with biological agents plus chemotherapy, while a significant PFS improvement was observed only for bevacizumab and cetuximab. The overall impact of these agents on patient survival was not as great as expected, probably because the molecular basis of this illness needs to be better understood so that treatment can be more appropriately tailored.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nur Bevacizumab zugelassen</li> <li>• All authors have no financial or personal conflicts of interest to declare.</li> <li>• keine Infos zur Finanzierung der Arbeit</li> </ul>
<p><b>Clark O. et al., 2014 [3].</b></p> <p>Targeted therapy in triple-negative</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To perform a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials that compared the efficacy of targeted therapy to conventional chemotherapy (CT) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC).</p> <p>2. Methodik</p>

<p>metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>Population: metastatic TNBC</p> <p>Intervention: targeted therapy plus CT</p> <p>Komparator: conventional chemotherapy (CT)</p> <p>Endpunkt: progression-free survival (PFS)</p> <p>Suchzeitraum: k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 trials comprising 2 054 patients with TNBC</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: the generation and concealment of the sequence of randomization; blinding; application of intention-to-treat analysis; sample size predefinition; adverse-event reports; if the trial was multicentric or unicentric; and the sponsorship</p> <p>Heterogenität: chi-Quadrat, I<sup>2</sup> Statistik</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Chemotherapy with bevacizumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 studies evaluated Bev plus CT vs. CT alone: 3 in first-line (16,17,38–40)</li> <li>• 15 mg/kg every 3 weeks results used to perform meta-analysis</li> <li>• Bev combined with many different CT regimens (<u>paclitaxel</u>, docetaxel, <u>capecitabine</u>, anthracyclines, gemcitabine, and vinorelbine)</li> </ul> <p>16. Miles D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. <i>J Clin Oncol.</i> 2008;26(15S):LBA1011.</p> <p>17. Miller K, et al. <u>Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer.</u> <i>N Engl J Med.</i> 2007;357(26):2666–2676.</p> <p>38. O'Shaughnessy J, Dieras V, Glaspy J, et al. Comparison of subgroup analyses of PFS from three phase III studies of bevacizumab in combination with chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer (MBC). <i>Cancer Res.</i> 2009;69(24 Suppl 3):207.</p> <p>39. Robert NJ. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). <i>J Clin Oncol.</i> 2009;27(Suppl 15):1005.</p> <p>40. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2011;29(10):1252–1260.</p> <p><u>PFS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• superior with Bev plus CT compared to CT alone in previously untreated TNBC (fixed effect, HR =0.62; 95% CI 0.51–0.75; P,0.00001; NNT =2) with no significant heterogeneity (<math>\chi^2=4.01</math>, degrees of freedom (df)=3; P=0.26; I<sup>2</sup>=25%) (Figure 2)</li> <li>• studies did not report response-rate data or OS for (triple-negative) TN subgroup</li> </ul> <p><u>Safety</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• proportion of hematologic toxicities similar between Bev plus CT compared to CT alone</li> <li>• some non-hematologic toxicities more frequent in patients who received Bev plus CT:</li> </ul>

- proteinuria (fixed effect, RR =11.87, 95% CI 3.41–41.32; P=0.0001),
- hypertension (fixed effect, RR =13.72, 95% CI 6.93–27.15; P,0.00001),
- neuropathy (fixed effect, RR =1.40, 95% CI 1.09–1.79; P=0.008),
- bleeding events (fixed effect, RR =5.81, 95% CI 1.87–18.01; P=0.002).
- other non-hematologic toxicities similar between groups

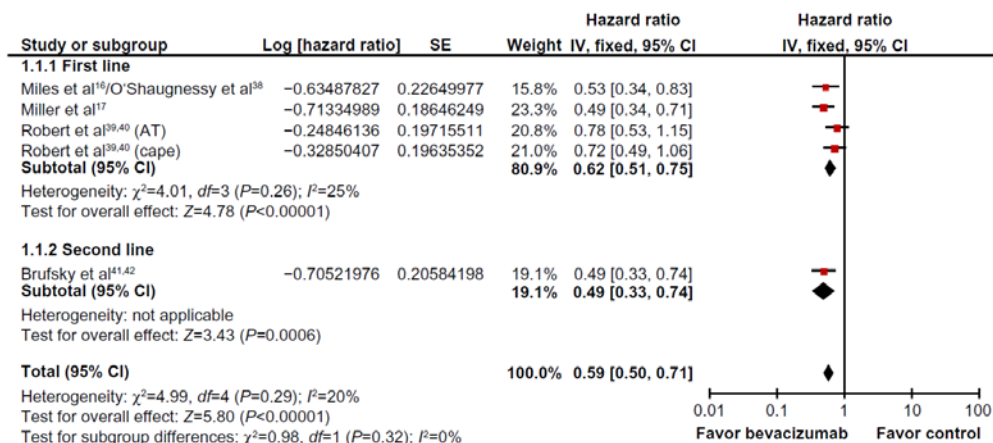


Figure 2 Comparative effect on progression-free survival of chemotherapy plus bevacizumab versus chemotherapy alone (fixed-effect model analysis).  
Abbreviations: SE, standard error; IV, inverse variance; cape, capecitabine; CI, confidence interval; AT, anthracycline and taxane; df, degrees of freedom.

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Targeted therapy, when associated with conventional CT, demonstrated gain in PFS in patients with TNBC. The results concerning OS are still uncertain.

#### 5. Hinweise durch FB Med

- nur Bevacizumab zugelassen (Erstlinie in Kombi mit Paclitaxel oder Capecitabin)
- The authors report no conflicts of interest in this work.
- Finanzierung der Arbeit unklar (Roche do Brasil?)

Liu M. et al.,  
2013 [10].

Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: A meta-analysis

#### 1. Fragestellung

Here, we present a meta-analysis evaluating the benefits of the addition of platinum agents for the treatment of Triple-negative breast cancer (TNBC) on the basis of randomized-controlled clinical trials.

#### 2. Methodik

Population: TNBC

Intervention: platinum-based chemotherapy (cisplatin, platinum, carboplatin, paraplatin, oxalipatin, lobaplatin)

Komparator: k.A.

Endpunkt: complete response (CR), PR, pCR, clinical benefit, DFS, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) rates, adverse

	<p>effects of treatment/toxicity (including withdrawals and discontinuations)</p> <p>Suchzeitraum: until December 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7/717 (davon 225, 31 % mit TNBC)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: assessed in accordance with the QUOROM statement randomized sequence generation, allocation concealment, blinding of outcome assessors, intention-to-treat analysis, Trials were considered to be of low quality if they reported none of the items, medium quality if they reported on &lt;3 and of high quality if they reported on 3 or 4.</p> <p>Heterogenität: chi-Quadrat, I<sup>2</sup> Statistik</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 442 had advanced/metastatic breast cancers</li> <li>• all seven studies were retrospective cohorts</li> <li>• only cisplatin and carboplatin used</li> </ul> <p><u>cCR, partial response (PR), disease control rates</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• not significantly different for TNBC compared with non-TNBC</li> </ul> <p><u>PFS, OS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rates not significantly different between the groups in patients with advanced/metastatic breast cancer</li> </ul> <p><u>safety</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht berichtet</li> </ul>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In conclusion, platinum-based chemotherapy in the breast cancer patients with TNBC showed an improved short-term efficacy compared with the non-TNBC group during neo-adjuvant chemotherapy, but has not yet been demonstrated to have an improved effect in advanced breast cancer.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Angaben zur Finanzierung und Interessenkonflikten fehlen</i></li> <li>• <i>keine kontrollierten Studien eingeschlossen</i></li> </ul>

## Leitlinien

<p><b>NCCN, 2016 [11].</b> <b>National Comprehensive Cancer Network</b></p> <p>Breast Cancer Version 1.2016</p>	<p>Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht spezifiziert</li> </ul>
	<p>Methodik:</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - Repräsentativität der Gremien unklar - ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar - Diskussion der Literatur und Empfehlungen im Expertenpanel - eigenes Graduierungssystem (siehe unten) - industriefinanziert - Angaben zu Col in zugehörigen Publikationen des JNCCN zu finden</p> <p>Literatursuche (Update): in PubMed zwischen 06/2013 und 06/2014</p> <p>GoR, LoE: Alle Empfehlungen entsprechen der Kategorie 2A, sofern nicht explizit anders spezifiziert.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p><b>NCCN Categories of Evidence and Consensus</b></p> <p><b>Category 1:</b> Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2A:</b> Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2B:</b> Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 3:</b> Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p><b>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</b></p> </div> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>„discussion update in progress„</p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><b>Inoperable locally advanced Breast Cancer</b></p>



	<p><b>(Clinical stage IIIA [except for T3, N1, M0], clinical stage IIIB, or clinical stage IIIC)</b></p> <p>For patients with inoperable, non-inflammatory, locally advanced disease at presentation, the initial use of anthracycline-based preoperative systemic therapy with or without a taxane is standard therapy.<sup>387</sup> Patients with locally advanced breast cancer that is HER2-positive should receive an initial chemotherapy program that incorporates preoperative trastuzumab and possibly pertuzumab. Local therapy following a clinical response to preoperative systemic therapy usually consists of: 1) total mastectomy with level I/II ALN dissection, with or without delayed breast reconstruction; or 2) lumpectomy and level I/II axillary dissection.</p> <p>Both local treatment groups are considered to have sufficient risk of local recurrence to warrant the use of chest wall (or breast) and supraclavicular node irradiation. If internal mammary lymph nodes are involved, they should also be irradiated. Without detected internal mammary node involvement, consideration may be given to include the internal mammary lymph nodes in the radiation field (category 2B). Adjuvant therapy may involve completion of planned chemotherapy regimen course if not completed preoperatively, followed by endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive disease. Up to one year of total trastuzumab therapy should be completed if the tumor is HER2-positive (category 1). Endocrine therapy and trastuzumab can be administered concurrently with radiation therapy if indicated.</p> <p>387. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Locally advanced breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. Diseases of the Breast. Philadelphia: Lippincott Williams &amp; Wilkins; 2004.</p> <p><b>Treatment of stage IV disease (siehe Anhang)</b></p>
<p><b>NICE, 2014 [12].</b></p> <p>Advanced breast cancer (update) Diagnosis and treatment</p> <p>Issued: February 2009 last modified: July 2014. NICE (CG81)</p>	<p>Fragestellung</p> <p>What is the choice of 1st line treatment for patients with metastatic breast cancer, endocrine therapy or chemotherapy?</p> <p>Combination vs (i) sequential or (ii) single chemotherapy regimes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Which is most effective at treating patients with metastatic breast cancer - combination chemotherapy or sequential single-agent chemotherapy</li> <li>• Which is the most effective at treating patients with metastatic breast cancer - single vs combination chemotherapy.</li> </ul> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse (je nach Bedarf formal oder</p>

informal) - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR finden sich in den Formulierungen wieder: "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations."

Suchzeitraum der Literaturrecherche: Aktualisierung ab 30.06.2008

*Sonstige methodische Hinweise:*

*Die Empfehlungen der LL (vorherige Version aus 2009) wurden auf ihre Aktualität überprüft und als weiterhin gültig angesehen. Die nächste Überarbeitung ist für 2015 geplant. Daher werden die Empfehlungen aus der LL 2009 hier mit aufgeführt.*

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

### **Systemic disease-modifying therapy (Algorithmus im Anhang)**

#### *4.2 Recommendations*

1.3.8	On disease progression, offer systemic sequential therapy to the majority of patients with advanced breast cancer who have decided to be treated with chemotherapy [2009].
-------	--

**Qualifying statement:** These recommendations are based on one systematic review and GDG consensus.

1.3.9	Consider using combination chemotherapy to treat patients with advanced breast cancer for whom a greater probability of response is important and who understand and are likely to tolerate the additional toxicity [2009].
-------	---

**Qualifying statement:** This recommendation is based on randomised trial evidence confirming increased response rate and toxicity from combination chemotherapy and uncertainty over overall survival benefit compared with sequential single agent chemotherapy.

**Clinical Evidence:**

*Combination versus sequential chemotherapy*

Evidence for comparing single chemotherapy with sequential chemotherapy comprised five RCTs (Creech et al. 1979; Chlebowski et al. 1979; Sledge et al. 2003; Smalley et al. 1976 and Baker et al. 1974) and one observational study (Chlebowski et al. 1989). The older studies were not always very stringently reported.

Two small, poor quality trials (Baker et al. 1974 and Creech et al. 1979) found no significant difference in tumour response, response duration, time to progression or overall survival when chemotherapy agents were given together or sequentially (on disease progression). Two other studies (Chlebowski et al. 1979 and Smalley et al. 1976) and a retrospective analysis of their data (Chlebowski et al. 1989) showed that whilst combined therapy resulted in superior tumour response and apparently significantly longer median overall survival, follow-up revealed that long term survival was no different between study arms.

One large RCT (Sledge et al. 2003) demonstrated that combining anthracycline and taxane, rather than giving the drugs sequentially in either order, resulted in a better tumour response and superior time to progression but did not improve median overall survival.

Consistently, adverse events due to combined therapy were reported as being more numerous or of greater severity than those experienced with single agents.

	<p><i>Combined versus single chemotherapy regimens</i></p> <p>Evidence for comparing single chemotherapy with combined chemotherapy comprised one very high quality systematic review (n &gt; 7,000 study participants) (Carrick et al. 2005) a more modest systematic review (Takeda et al. 2007) three RCTs (Eijertsen et al. 2004; Pacilio et al. 2006 and Martin et al. 2007) and two post-study papers published from the pivotal trial by O' Shaughnessy et al. 2002 (Leonard et al. 2006 and Miles et al. 2004).</p> <p>Good evidence suggests that the relative risk of death was significantly reduced for patients given combined chemotherapy agents compared with single drugs as first- or second-line treatment. The advantage was greatest for combinations which did not include their comparator. Combined therapies containing anthracyclines or alkylating agents were significantly better at reducing the relative risk of death whereas taxanes did not improve survival as part of a combined therapy.</p> <p>RCT evidence from three trials showed that first-line treatment with combined therapies including an anthracycline and/or taxane compared with the same anthracycline or taxane, provided no survival advantages but were associated with higher levels of adverse events. Quality of life outcomes were equivocal. Similarly, a small RCT compared second-line (or higher) combined therapy of vinorelbine and gemcitabine with vinorelbine alone and reported no significant difference in overall survival between arms but more adverse events with combined therapy. In contrast, a post-study analyses of long term patient outcomes from a trial of capecitabine (CAP) and docetaxel (DOC) vs DOC alone showed that either combined or sequential therapy with the two agents was significantly better in terms of survival than receiving DOC alone.</p> <p>Although considerable data were published within systematic reviews about comparison of adverse events and quality of life between combined and single agent regimens the findings were equivocal across studies.</p>	
<p><b>Alberta Provincial Breast Tumour Team, 2013 [1].</b></p> <p>Optimal use of taxanes in metastatic breast cancer (MBC)</p> <p>Clinical Practice Guideline BR-001 Version 3</p>	<p>Fragestellung</p> <p>What taxanes regimens can be offered to the following types of women with MBC?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anthracycline-naïve, tumours do not overexpress human epidermal growth factor receptor (HER)2</li> <li>• ...</li> </ul> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Repräsentatives Gremium, konsentiert klinische Fragestellungen, nach systematischer Literatursuche, -bewertung und –aufbereitung in Evidenztabelle von „Knowledge Management Specialists“, informale Konsensusprozesse, kein Graduierungssystem (Formulierungen im Text)</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise: This guideline was originally developed in December, 2007 using the ADAPTE process and some aspects of the Practice Guidelines Development Cycle.5 The Comprehensive Meta-analysis Package Version 2 was used for data pooling where deemed appropriate. Random effects models were used to obtain odds ratios (OR) or rate ratios. This guideline was revised in December, 2009 and September, 2013.</i></p> <p>4. ADAPTE. The ADAPTE Manual. Version 1.0. 2007; Available at: <a href="http://www.g-i-n.net/document-">http://www.g-i-n.net/document-</a></p>	

<store/working-groups-documents/adaptation/adapte-manual-for-guideline.pdf>. Accessed 05/08, 2013.

5. Browman GP, Levine MN, Mohide EA, Hayward RS, Pritchard KI, Gafni A, et al. The practice guidelines development cycle: a conceptual tool for practice guidelines development and implementation. *J Clin Oncol* 1995 Feb;13(2):502-512 PubMed ID 7844612.

Suchzeitraum: 2009 to May 8, 2013

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

## RECOMMENDATIONS

The following taxanes regimens are recommend for women with 1. Anthracycline naïve, tumours do not overexpress HER2:

If single-agent chemotherapy is preferred, sequential anthracycline followed by taxane at the time of disease progression, or vice versa, are acceptable alternatives. A survival benefit has not been shown for starting with a taxane.

- An every 3 week (q3w) regimen of docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> is recommended
- The following weekly taxane regimens are reasonable options if reduced risk of toxicities is desired:
  - Docetaxel 35 - 40 mg/m<sup>2</sup> weekly, x3 q4w or weekly, x6 q8w
  - Paclitaxel 80 - 90 mg/m<sup>2</sup> weekly

If combination chemotherapy is preferred, non-taxane/anthracycline and taxane/anthracycline regimens are acceptable alternatives.

Taxane/anthracycline combinations are superior with respect to overall response and progression free survival (PFS), but have not been shown to improve overall survival (OS). Additionally, an OS benefit for using a taxane/anthracycline combination over planned sequential single-agent anthracycline followed by single-agent taxane (before disease progression), or at the time of disease progression has not been shown.

Regarding possible taxane/anthracycline regimens, doublet docetaxel or paclitaxel plus doxorubicin or epirubicin, and triplet docetaxel + doxorubicin + cyclophosphamide have been studied.

## DISCUSSION

**For women with MBC, if single-agent chemotherapy is preferred, what taxane regimens can be offered if she is anthracycline-naïve and her tumour does not overexpress HER2?**

Guidelines: The now archived Cancer Care Ontario (CCO) guideline about the role of taxanes in the management of MBC states that in anthracycline-naïve patients who would ordinarily be offered treatment with a single-agent anthracycline (doxorubicin or epirubicin) or an anthracycline in a standard combination, treatment with single-agent docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> over one hour q3w is a reasonable option.<sup>6</sup> The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline lists paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> [intravenous] IV day 1, q21d or 80 mg/m<sup>2</sup> IV day 1

weekly) as the preferred single agent taxane for MBC, albeit not specifically stated for women who are anthracycline-naive.<sup>7</sup>

6. Members of the Breast Cancer Disease Site Group. The role of taxanes in the management of metastatic breast cancer. 2010; Available at: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34140>. Accessed 05/10, 2013.

7. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. Version 3.2013. 2013; Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). Accessed 05/10, 2013.

**Evidence:** Two meta-analyses have looked at the question of single-agent taxanes versus single-agent anthracyclines. The meta-analysis by Piccart et al. pooled individual patient data from three randomized trials.<sup>8</sup> The hazard ratios for the taxane compared with the anthracycline were 1.01 (Confidence interval [CI] 0.97-1.26) for death and 1.19 (CI 1.04 – 1.36) for progression. Response rates were similar: 38% for the single-agent taxane and 33% for the single-agent anthracycline. The authors point highlight that there was significant heterogeneity with respect to the finding of improved PFS for the anthracycline compared with the taxane, and that this result was largely driven by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) trial<sup>9</sup> that compared paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> q3w with doxorubicin 75 mg/m<sup>2</sup> q3w.<sup>8</sup> The meta-analysis by Gherzi et al. extracted data from published trials.<sup>10</sup> Similar results were found in their analysis of the same three trials examined by Piccart et al.,<sup>8</sup>. However, Gherzi et al. looked at time to progression (TTP) and did not find a difference between the taxane and anthracycline arms.

8. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008 Apr 20;26(12):1980-1986 PubMed ID 18421049.

9. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, Klijn JG, Gamucci T, Houston S, et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over. *J Clin Oncol* 2000 Feb;18(4):724-733 PubMed ID 10673513.

10. Gherzi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Apr 18;(2):CD003366 PubMed ID 15846659.

With respect to toxicities reported in the trials included in the two meta-analyses, there was more sensory peripheral neuropathy in the taxane arms, but more febrile neutropenia, mucositis, nausea/vomiting, cardiac failure and toxic deaths in the anthracycline arms.<sup>9,11,12</sup> Quality of life was analyzed in all three of the trials and there was no significant difference in the treatment arms with respect to physical, social and emotional functioning, or relationship with physician.<sup>9,11,12</sup> In one of the trials, the toxicities of doxorubicin were offset by better symptom control.<sup>9</sup>

11. Chan S, Friedrichs K, Noel D, Pinter T, Van Belle S, Vorobiof D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999 Aug;17(8):2341-2354 PubMed ID 10561296.

12. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003 Feb 15;21(4):588-592 PubMed ID 12586793.

In the systematic reviews, the taxanes have not been compared in subgroup analyses. In the EORTC trial included in the meta-analyses, OS was inferior in the paclitaxel arm (15.6 v18.3 months).<sup>9</sup> In a phase III trial in which patients with anthracycline-pre-treated MBC were randomized to receive docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) or paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) q3w, OS and

TTP were significantly better for the docetaxel arm at the expense of greater hematologic and non-hematologic toxicities.<sup>13</sup>

13. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005 Aug 20;23(24):5542-5551 PubMed ID 16110015.

**DKG, DGGG, 2012 [9].**

**Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe**

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms

Langversion 3.0, Aktualisierung 2012

AWMF-Register-Nummer: 032-045OL

Fragestellung

- nicht spezifiziert

Methodik

Grundlage der Leitlinie: Systematische Recherche nach Studien, Leitlinien und Cochrane-Reviews; anschließender Konsensus Prozess zur Formulierung der Empfehlungen (detaillierte Darstellung der Methodik im Leitlinienreport siehe [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-LL-Report.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-LL-Report.pdf), Abruf: 19.11.2015)

Suchzeitraum der Literaturrecherche von 2006 bis August 2011 (teils Aktualisierung der Version aus 2008)

Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
<b>A</b>	Starke Empfehlung	soll
<b>B</b>	Empfehlung	sollte
<b>0</b>	Empfehlung offen	kann
<b>GCP</b>	Statements/Empfehlungen, für die eine Überarbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als solche ausgewiesen mit der Graduierung „GCP“.	

LoE	Studien zu Therapie, Prävention, Ätiologie	
<b>1</b>	<b>1a</b>	Qualitativ hochwertiger Systematischer Review (SR) von randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) mit geringem Risiko für Verzerrungen
	<b>1b</b>	Einzelne RCT mit geringem Risiko für Verzerrungen
	<b>1c</b>	„Alle oder Keiner“-Prinzip*
<b>2</b>	<b>2a</b>	SR von Kohortenstudien mit geringem Risiko für Verzerrungen
	<b>2b</b>	Einzelne Kohortenstudie mit geringem Risiko für Verzerrungen
	<b>2c</b>	Ergebnisforschung; ökologische Studien
<b>3</b>	<b>3a</b>	SR von Fallkontrollstudien
	<b>3b</b>	Einzelne Fallkontrollstudie
<b>4</b>	Fallserie	
<b>5</b>	Expertenmeinung oder basierend auf pathophysiologischen Modellen oder experimenteller Grundlagenforschung oder „Grundprinzipien“	

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Onkologischen Leitlinienprogramms gefördert.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

## **4.8. Management von primär lokal/lokoregional fortgeschrittenen Tumoren**

...

### 4.8.3. Inoperable Patientinnen

Die meisten inoperablen Patientinnen sind ältere Frauen mit beträchtlicher Komorbidität oder schlechtem funktionalem Zustand. Das Ziel der Behandlung dieser Patientinnen ist die Erhaltung der bestmöglichen Lebensqualität bei lokaler Tumorkontrolle.

Bei solchen Patientinnen sollte eine systemische endokrine Therapie versucht werden.

Ein Ansprechen auf eine Therapie mit Antiöstrogenen oder Aromatasehemmern kann in den meisten Fällen erwartet werden. Eine (ausschließliche) Radiotherapie stellt eine zusätzliche oder alternative Behandlungsoption dar, insbesondere bei (drohender) Exulzeration des Tumors (De Lena, M et al. 1978; De Lena, M et al. 1981; NCCN 2007; NHS 1994).

De Lena M., et al. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials* 1981; 4(3):229-236.

De Lena M., et al. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978; 1(1):53-59.

NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer - Version V.1. 2007.

NHS. NHS Breast Screening Programme. Quality assurance guidelines for radiographers. NHSBSP Publication 1994; 30.

## **5.4. Fernmetastasen**

### 5.4.1. Allgemeine Prinzipien

Met-2	Kriterien für die Therapiewahl
	Die Therapiewahl erfolgt krankheitsadaptiert und individualisiert nach den Erwartungen, Wertvorstellungen und Wünschen der Patientin, dem Beschwerdebild, der Komorbidität, dem Alter und Allgemeinzustand, der Aggressivität der Erkrankung und Lokalisation der Metastasen, der Art der adjuvanten und palliativen Vorbehandlung, dem HER2-Status, dem Hormonrezeptorstatus und dem Menopausenstatus.
GCP	

<b>Met-3</b>	<b>Prognostische und prädiktive Faktoren</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Folgende prognostische und prädiktive Faktoren sollen vor dem Einsatz einer Therapie des metastasierten Mammakarzinoms erhoben werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Hormonrezeptorstatus für eine Hormontherapie</li> <li>• der HER2-Status für eine Therapie mit Anti-HER2-Wirkstoffen</li> <li>• eine Knochenmetastasierung für den Einsatz von Bisphosphonaten oder ggf. einem Rankligand-Inhibitor</li> <li>• die vorausgegangene Wirkung einer chemo-endokrinen Therapie für weitere systemische und lokale Therapien</li> <li>• der Performance-Status für den Effekt und die Sinnhaftigkeit einer Chemotherapie</li> </ul>
Level of Evidence <b>1a</b>	(Andersson, M et al. 1999; Cheung, KL et al. 1997; Hortobagyi, GN et al. 1996; NICE 2009)

Literatur:

### 5.4.3. Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

...

### 5.4.4. Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

<b>Met-11</b>	<b>Kriterien vor einer Chemotherapie</b>
	Vor Durchführung einer Chemotherapie sollen der Allgemeinzustand und die Komorbidität der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.
<b>GCP</b>	

<b>Met-12</b>	<b>Toxizitätsbeurteilung</b>
	Während der Therapie soll eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung (subjektiv und objektiv) erfolgen. Die Dosierung soll ebenso wie die angestrebten Zeitintervalle gemäß generell akzeptiertem Standard- bzw. aktuell publizierter Therapieregime erfolgen. Nach Bestimmung eines geeigneten und repräsentativen Messparameters (Symptome, Tumormarker, Leitmetastase) vor Therapiebeginn soll eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 6-12 Wochen entsprechend der klinischen Erfordernisse/Studien erfolgen. Eine zytostatische Erhaltungstherapie verbessert nicht das Überleben, erhöht aber die Toxizität. Daher wird nur bei Progression (Zunahme der Symptomatik und/oder Progression des Tumorgeschehens) eine zytostatische Therapie empfohlen.
<b>GCP</b>	

<b>Met-13</b>	<b>Beendigung der Chemotherapie</b>
	Eine sofortige Beendigung der Therapie sollte bei Progression oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen.
<b>GCP</b>	



<b>Met-14</b>	<b>Polychemotherapie</b>
	a. Eine Polychemotherapie kann gegenüber einer Monochemotherapie zu einem geringen Überlebensvorteil führen, ist jedoch häufig mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Carrick, S et al. 2005; Cochrane: Carrick, S et al. 2009; Fossati, R et al. 1998)

Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie ist eine Monochemotherapie sinnvoll. Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, sollte eine Polychemotherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Carrick, S et al. 2005; Fossati, R et al. 1998)

<b>Met-15</b>	<b>Monotherapie</b>
	Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Alkylanzien, Anthrachinone, Taxane, Vinorelbin, Fluorpyrimidine, Platinkomplexe und Halichondrin. Bei einer Polychemotherapie können diese Zytostatika untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombination mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erreicht. Es sollte geprüft werden, ob Patientinnen in Studien eingebracht werden können.
<b>GCP</b>	(Cochrane: Carrick, S et al. 2005; Fossati, R et al. 1998)

<b>Met-16</b>	<b>Weitere Chemotherapien</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Nach Ausschöpfung von Anthrazyklin- und Taxan-Therapien sollten der Patientin weitere Chemotherapien, z. B. zur Stabilisierung des Krankheitsgeschehens oder Linderung von Beschwerden, nicht vorenthalten werden.
Level of Evidence <b>2b</b>	(Feher O et al. 2002; NBOCC 2010; Vogel, C et al. 1999)

Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe kann keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden. Dies gilt insbesondere für die zytostatische Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. Die Monotherapie weist zwar niedrigere Remissionsraten als Polychemotherapien auf, die Überlebenszeit wird hiervon jedoch nicht signifikant negativ beeinflusst. Monotherapien sind besser vertraglich, sodass - wann immer möglich - eine Monotherapie durchgeführt werden sollte. Lediglich bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten ist eine Polychemotherapie indiziert.

Hat die Patientin in der adjuvanten Therapie noch keine Anthrazykline erhalten, so können diese primär eingesetzt werden, da hierunter die höchsten Ansprechraten zu erwarten sind.

Die primäre zytostatische Therapie sollte sich bei inkurabler Erkrankung

vor allem an prognostischen Parametern, der zu erwartenden Toxizität und der Lebensqualität orientieren. Empfehlenswert ist der Einsatz von subjektiv weniger belastenden Monotherapien (s. Met-15) oder Kombinationstherapien.

Vor Durchführung und während einer Chemotherapie muss der Allgemeinzustand der Patientin kontinuierlich untersucht und beurteilt werden. Während der Therapie muss regelmäßig deren Toxizität evaluiert werden. Eine Evaluation des Therapieeffektes sollte spätestens alle 12 Wochen oder in Studien alle 6-12 Wochen erfolgen. Bei Progress oder ausgeprägter Toxizität sollte die Therapie beendet werden. Der therapeutische Index (individueller Patientenvorteil versus therapiebedingte Nebenwirkungen) sollte in der Gesamtbeurteilung der Therapie positiv ausfallen.

Die Dosierung sowie die angestrebten Zeitintervalle der Therapie sollten allgemeinen Richtlinien der Therapie, d.h. anerkannten publizierten Protokollen, angepasst sein. Dosisintensivierte und Hochdosistherapien haben bisher zu keiner Effektivitätsverbesserung geführt. Ihr Einsatz ist nur im Rahmen von Studien akzeptabel (Cochrane: Farquhar, C et al. 2005).

<b>Met-17</b>	<b>Dosisintensivierte und Hochdosistherapien</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Dosisintensivierte und Hochdosistherapien zeigen keine Verbesserung des Überlebens und sollen daher nicht zum Einsatz kommen.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Cochrane: Farquhar, C et al. 2005; Stadtmauer, EA et al. 2000)

#### 5.4.5.2. Antiangiogenese: VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab)

<b>Met-21</b>	<b>Einsatz von Bevacizumab</b>
	Bei Einsatz von Paclitaxel oder Capecitabine als zytostatische Erstlinientherapie bei metastasiertem Mammakarzinom kann zur Verbesserung des Therapieerfolges zusätzlich Bevacizumab eingesetzt werden.
<b>GCP</b>	(NBOCC 2010; Robert, NJ et al. 2011)

Der primäre Einsatz von Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel/Docetaxel oder Capecitabine verbessert beim metastasierten Mammakarzinom im Vergleich zur alleinigen Paclitaxel- oder alleinigen Capecitabine-Therapie das therapeutische Ansprechen (Response-Raten) und verlängert die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Bei späterem Einsatz ist der Therapieerfolg derzeit nicht belegt. Unter einer Bevacizumab-Therapie müssen insbesondere Blutdruck und Nierenfunktion überwacht werden.

Literatur:

Andersson M., et al. Doxorubicin versus methotrexate both combined with cyclophosphamide, 5-

fluorouracil and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer--a randomised study with more than 10 years follow-up from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Eur J Cancer 1999; 35(1):39-46.

Cheung K. L., et al. Predictors of response to second-line endocrine therapy for breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1997; 45(3):219-224.

Hortobagyi G. N., Piccart-Gebhart M. J. Current management of advanced breast cancer. Semin Oncol 1996; 23(5 Suppl 11):1-5.

NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.

Cochrane: Carrick S., et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD003372.

Cochrane: Carrick S., et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD003372.

Fossati et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. J Clin Oncol 1998; 16(10):3439-3460.

Feher O, et al. Randomized phase III study of epirubicin (E) versus gemcitabine (G) chemotherapy in elderly females with metastatic breast cancer (MBC). Jk 3 2002; EBCC, Barcelona. [AGO]

NBOCC. National Breast and Ovarian Cancer Center: Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer, NBOCC, Surry Hills. 2010.

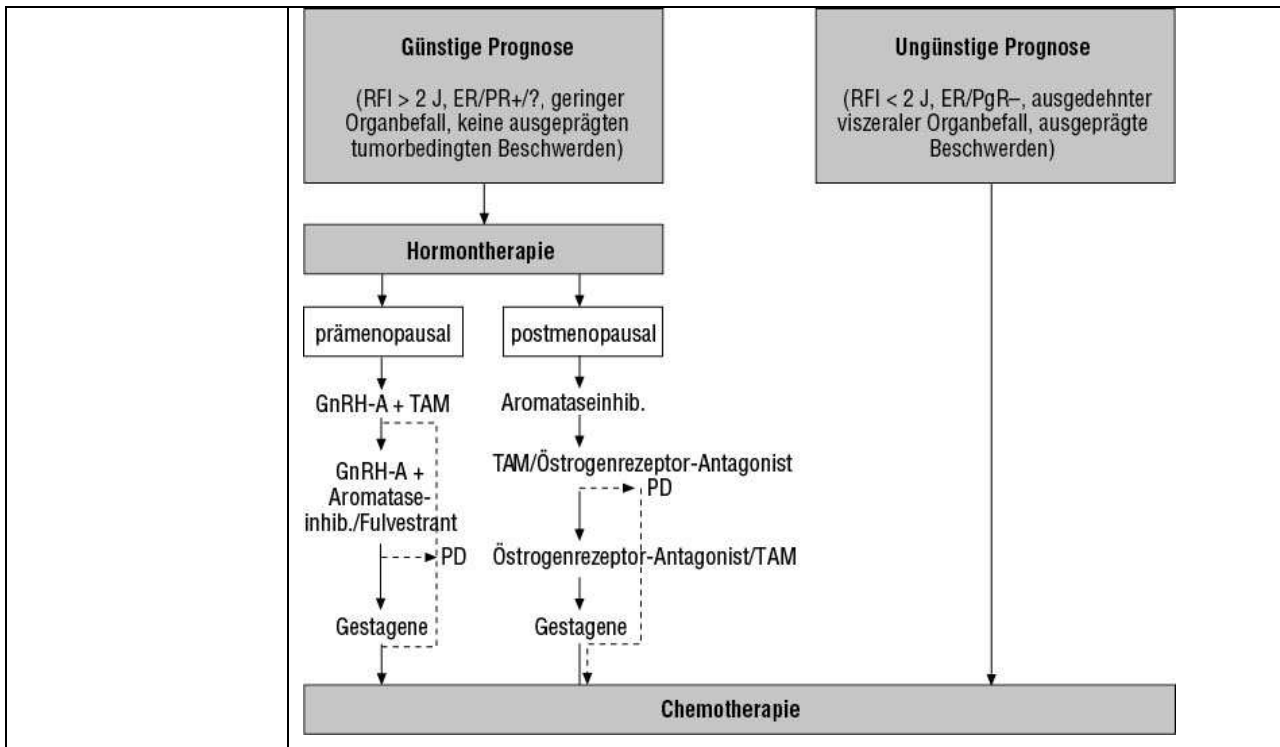
Vogel C., et al. Vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years of age or older. Ann Oncol 1999; 10(4):397-402.

Cochrane: Farquhar C., et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD003142.

Stadtmauer E. A., et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. N Engl J Med 2000; 342(15):1069-1076.

Robert N. J., et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebocontrolled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2011; 29(10):1252-1260.

**Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom.**



### Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Zur Fragestellung wurden keine relevanten Ergänzenden Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren identifiziert.

### Primärstudien

Eine systematische Suche nach Primärliteratur wurde nicht durchgeführt.

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 03.02.2016**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees
2	breast or mamma*:ti (Word variations have been searched)
3	cancer* or tumour* or tumor* or carcinom* or adenocarcinoma* or neoplas*:ti
4	#2 and #3
5	#1 or #4
6	#1 or #4 Publication Year from 2011 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments
7	treatment* or therap* or monotherap* or polytherap* or pharmacotherap* or effect* or efficacy or treating or treated or management or drug*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
8	#5 and #7
9	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT, Radiotherapy - RT, Surgery - SU, Therapy - TH]
10	#8 or #9
11	#8 or #9 Publication Year from 2011 to 2016, in Other Reviews

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 03.02.2016

#	Suchfrage
1	"breast neoplasms"[MeSH Major Topic]
2	(breast[Title]) OR mamma*[Title]
3	(((((cancer*[Title]) OR tumour*[Title]) OR tumor*[Title]) OR carcinom*[Title]) OR adenocarcinom*[Title]) OR neoplas*[Title])
4	(#2) AND #3
5	(#1) OR #4
6	((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract])
7	(#5) AND #6
8	"breast neoplasms/therapy"[MeSH Major Topic]
9	(#7) OR #8
10	(neoplasm metastasis[MeSH Terms]) OR neoplasm recurrence, local[MeSH Terms]
11	((((((((((advanced[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]) OR unresectabl*[Title/Abstract]) OR second*[Title/Abstract]) OR progression*[Title/Abstract]) OR progressive*[Title/Abstract]) OR disseminat*[Title/Abstract]) OR inoperab*[Title/Abstract]) OR incur*[Title/Abstract])

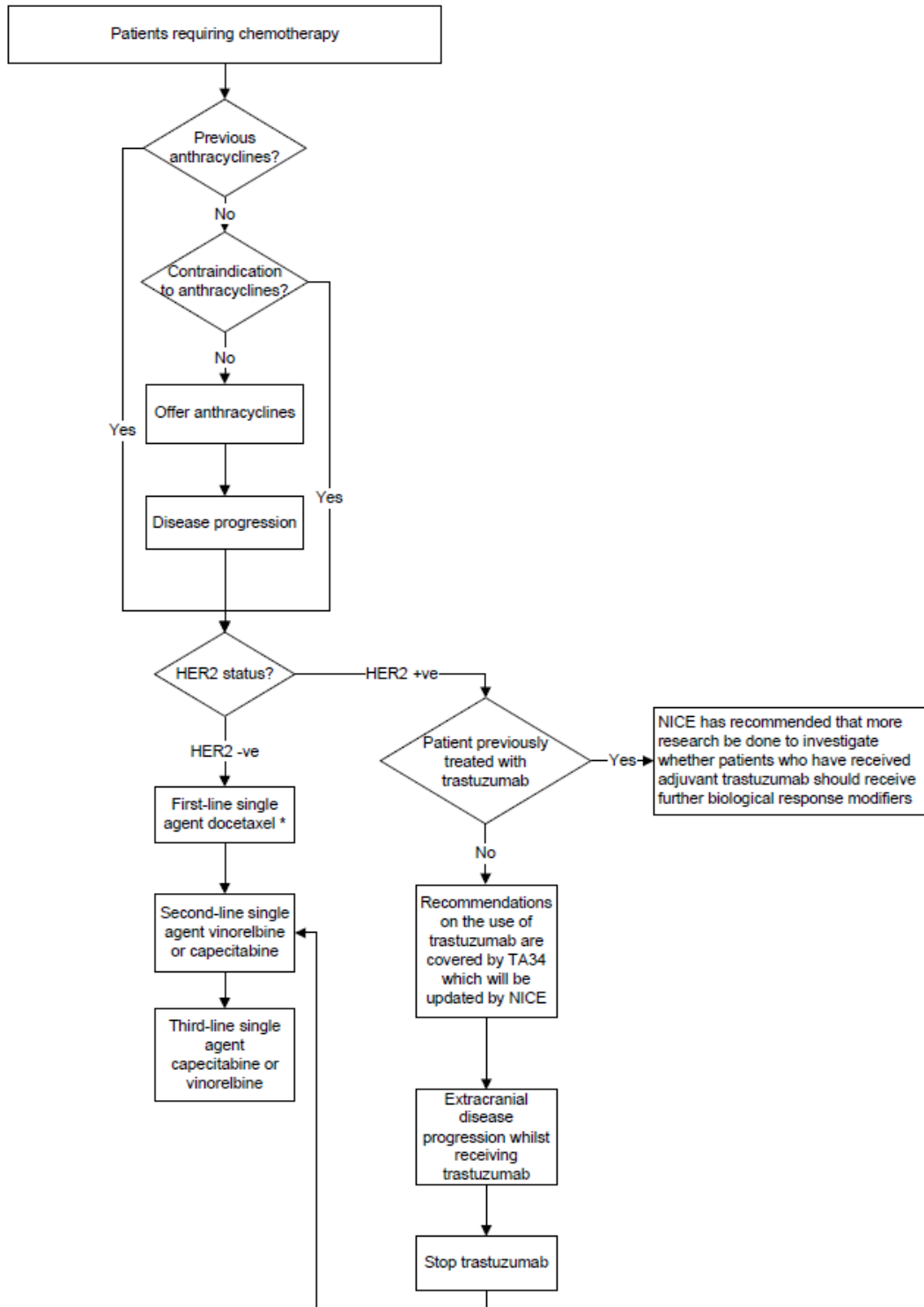
12	"breast neoplasms/secondary"[MeSH Terms]
13	((#10) OR #11) OR #12
14	(#9) AND #13
15	(Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
16	((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
17	(#15) OR #16
18	(#14) AND #17
19	(#18) AND ("2011/02/01"[PDAT] : "2016/02/03"[PDAT])

#### Leitlinien in Medline (PubMed) am 03.02.2016

#	Suchfrage
1	"breast neoplasms"[MeSH Major Topic]
2	(breast[Title] OR mamma*[Title])
3	((((cancer*[Title] OR tumour*[Title] OR tumor*[Title] OR carcinom*[Title] OR adenocarcinom*[Title] OR neoplas*[Title])
4	(#2) AND #3
5	(#1) OR #4
6	((((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR guideline*[Title] OR recommendation*[Title])
7	(#5) AND #6
8	(#7) AND ("2011/02/01"[PDAT] : "2016/02/03"[PDAT])

## Anhang:

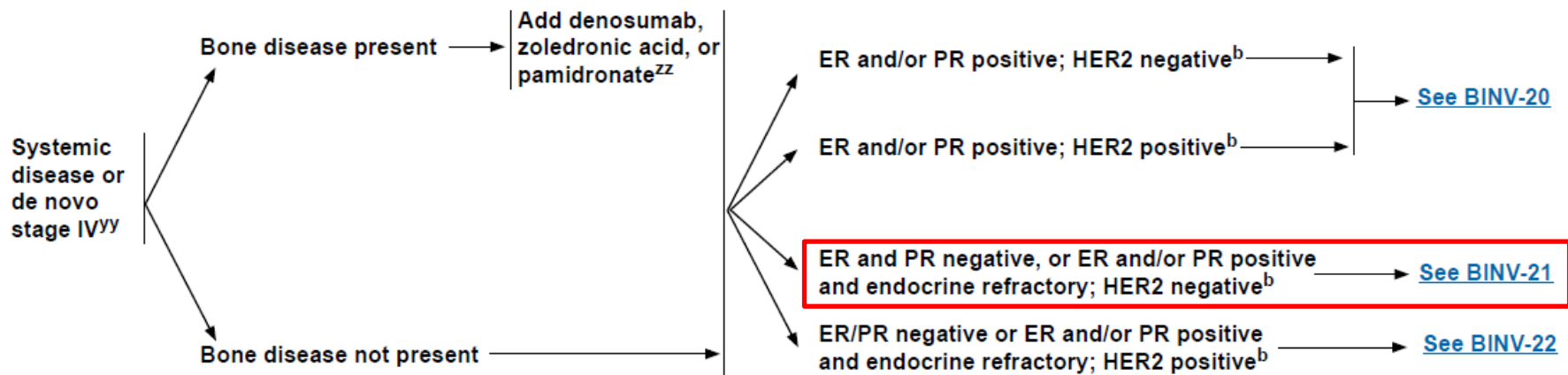
### Chemotherapy and biological therapy



\* Consider combination therapy for patients for whom a greater probability of response is important and who understand and are likely to tolerate the additional toxicity.

Abbildung 1: aus NICE, 2014

## TREATMENT OF STAGE IV DISEASE



<sup>b</sup>See Principles of HER2 Testing (BINV-A).

<sup>y</sup>The role and timing of surgical removal of the primary in patients presenting with de novo stage IV disease is the subject of ongoing investigations.

<sup>z</sup>Denosumab, zoledronic acid, or pamidronate (all with calcium and vitamin D supplementation) should be given (category 1) in addition to chemotherapy or endocrine therapy if bone metastasis is present, expected survival is  $\geq 3$  months, and renal function is adequate. Patients should undergo a dental examination with preventive dentistry prior to initiation of this therapy. The optimal schedule for zoledronic acid is monthly x 12, then quarterly.

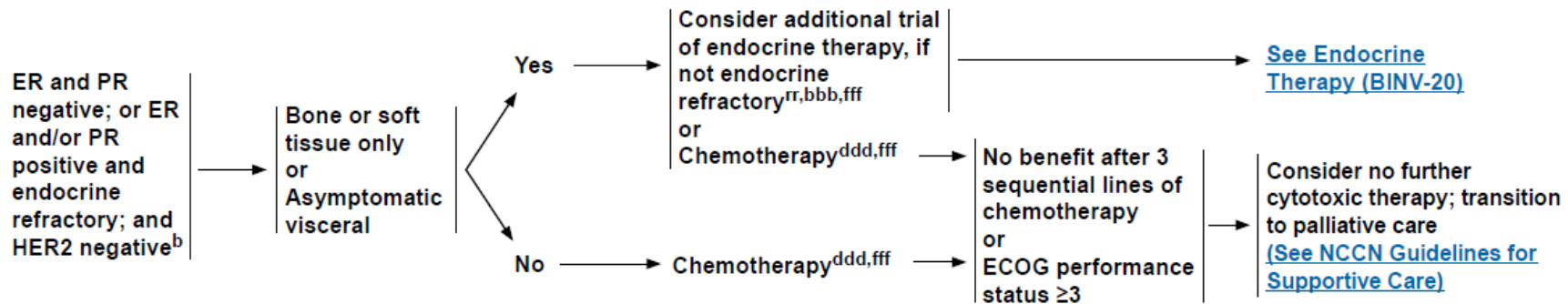
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Abbildung 2: aus NCCN, 2016



**SYSTEMIC TREATMENT OF RECURRENT OR STAGE IV DISEASE**  
**ER and PR NEGATIVE; or ER and/or PR POSITIVE and ENDOCRINE REFRACTORY; HER2 NEGATIVE**



<sup>b</sup>See Principles of HER2 Testing (BINV-A).

<sup>rr</sup>False-negative ER and/or PR determinations occur, and there may be discordance between the ER and/or PR determination between the primary and metastatic tumor(s). Therefore, endocrine therapy may be considered in patients with non-visceral or asymptomatic visceral tumors, especially in patients with clinical characteristics predicting for a hormone receptor-positive tumor (eg, long disease-free interval, limited sites of recurrence, indolent disease, older age).

<sup>bbb</sup>See Endocrine Therapy for Recurrent or Stage IV Disease (BINV-N).

<sup>ddd</sup>See Chemotherapy Regimens for Recurrent or Metastatic Breast Cancer (BINV-O).

<sup>fff</sup>See Principles of Monitoring Metastatic Disease (BINV-P).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Abbildung 3: aus NCCN, 2016 (BINV-21)

## CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR METASTATIC BREAST CANCER<sup>1</sup>

### Preferred single agents:

#### *Anthracyclines*

- Doxorubicin
- Pegylated liposomal doxorubicin

#### *Taxanes*

- Paclitaxel

#### *Anti-metabolites*

- Capecitabine
- Gemcitabine

#### *Other microtubule inhibitors*

- Vinorelbine
- Eribulin

### Other single agents:

- Cyclophosphamide
- Carboplatin
- Docetaxel
- Albumin-bound paclitaxel
- Cisplatin
- Epirubicin
- Ixabepilone

### Chemotherapy combinations:

- CAF/FAC (cyclophosphamide/doxorubicin/fluorouracil)
- FEC (fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide)
- AC (doxorubicin/cyclophosphamide)
- EC (epirubicin/cyclophosphamide)
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)
- Docetaxel/capecitabine
- GT (gemcitabine/paclitaxel)
- Gemcitabine/carboplatin
- Paclitaxel/bevacizumab<sup>2</sup>

### Preferred first-line agents for HER2-positive disease:

- Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (category 1)<sup>5</sup>
- Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel<sup>5</sup>

### Other agents for HER2-positive disease:

- Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)
- Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin
- Trastuzumab + docetaxel
- Trastuzumab + vinorelbine
- Trastuzumab + capecitabine

### Agents for trastuzumab-exposed HER2-positive disease:

- Lapatinib + capecitabine
- Trastuzumab + capecitabine
- Trastuzumab + lapatinib (without cytotoxic therapy)
- Trastuzumab + other agents<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup>There is no compelling evidence that combination regimens are superior to sequential single agents.

<sup>2</sup>Randomized clinical trials in metastatic breast cancer document that the addition of bevacizumab to some first- or second-line chemotherapy agents modestly improves time to progression and response rates but does not improve overall survival. The time-to-progression impact may vary among cytotoxic agents and appears greatest with bevacizumab in combination with weekly paclitaxel.

<sup>3</sup>Trastuzumab given in combination with an anthracycline is associated with significant cardiac toxicity. Concurrent use of trastuzumab and pertuzumab with an anthracycline should be avoided.

<sup>4</sup>Trastuzumab may be safely combined with all non-anthracycline containing preferred and other single agents listed above for recurrent or metastatic breast cancer.

<sup>5</sup>Patients previously treated with chemotherapy plus trastuzumab in the absence of pertuzumab in the metastatic setting may be considered for one line of therapy including both trastuzumab plus pertuzumab in combination with or without cytotoxic therapy (such as vinorelbine or taxane). Further research is needed to determine the ideal sequencing strategy for anti-HER2 therapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

BINV-O

## REFERENCES

- <sup>1</sup>Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2341-2354.
- <sup>2</sup>Gasparini G, Dal Fior S, Panizzoni GA, et al. Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer. A randomized clinical trial. *Am J Clin Oncol* 1991;14:38-44.
- <sup>3</sup>O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440-449.
- <sup>4</sup>Seidman AD, Tiersten A, Hudis C, et al. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2575-2581.
- <sup>5</sup>Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4216-4223.
- <sup>6</sup>Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005;23:2155-2161.
- <sup>7</sup>Seidman AD. Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2001;15:11-14.
- <sup>8</sup>Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2267-2272.
- <sup>9</sup>Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914-923.
- <sup>10</sup>Licchetta A, Correale P, Migali C, et al. Oral metronomic chemo-hormonal-therapy of metastatic breast cancer with cyclophosphamide and megestrol acetate. *J Chemother* 2010;22(3):201-4.
- <sup>11</sup>Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al. TBCRC009: A multicenter phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2015 June 10;33(17):1902-9 doi:10.1200/JCO.2014.57.6660.Epub 2015 Apr 6.
- <sup>12</sup>Burris HA, 3rd. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. *Semin Oncol* 1999;26:1-6.
- <sup>13</sup>Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4963-70.
- <sup>14</sup>Rivera E, Mejia JA, Arun BJ, et al. Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer* 2008 Apr 1;112(7):1455-61.
- <sup>15</sup>Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, 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;23:7794-7803.
- <sup>16</sup>Gradishar W, Dimitry K, Sergey C, 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):3611-9.
- <sup>17</sup>Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1145-53.
- <sup>18</sup>Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1146-1155.
- <sup>19</sup>Perez E, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3407-14.
- <sup>20</sup>Bull JM, Tormey DC, Li SH, et al. A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer* 1978;41:1649-1657.
- <sup>21</sup>Hortobagyi GN, Gutterman JU, Blumenschein GR, et al. Combination chemioimmunotherapy of metastatic breast cancer with 5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide, and BCG. *Cancer* 1979;43:1225-33.
- <sup>22</sup>Ackland SP, Anton A, Breitbach GP, et al. Dose-intensive epirubicin-based chemotherapy is superior to an intensive intravenous cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil regimen in metastatic breast cancer: a randomized multinational study. *J Clin Oncol* 2001;19:943-953.
- <sup>23</sup>Nabholtz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 968-75.

Abbildung 5: aus NCCN; 2016 (BINV-O, Seite 6 von 7)

## REFERENCES

- <sup>24</sup>Langley RE, Carmichel J, Jones AL, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer Research Institute. *J Clin Oncol* 2005;23:8322-8330.
- <sup>25</sup>Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294:405-410.
- <sup>26</sup>Mavroudis D, Papakotoulas P, Ardavanis A, et al. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 21:48(2010).
- <sup>27</sup>Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26(24):3950-7.
- <sup>28</sup>O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA, et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (Suppl. 15):Abstract 1007.
- <sup>29</sup>Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-2676.

**Abbildung 6: aus NCCN, 2016 (BINV-O, Seite 7 von 7)**

**Literatur:**

1. **Alberta Provincial Breast Tumour Team.** Optimal use of taxanes in metastatic breast cancer (MBC) [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2013. [Zugriff: 09.02.2016]. (Clinical Practice Guideline; Band BR-001 Version 3). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-br001-opt-use-taxanes.pdf>.
2. **Bramati A, Girelli S, Torri V, Farina G, Galfrascoli E, Piva S, et al.** Efficacy of biological agents in metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2014;40(5):605-613.
3. **Clark O, Botrel TE, Paladini L, Ferreira MB.** Targeted therapy in triple-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Core Evid* 2014;9:1-11.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin vom 19. April 2012 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 23.02.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1476/2012-04-19\\_AM-RL-XII\\_Eribulin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1476/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin (neues Anwendungsgebiet) vom 22. Januar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 23.02.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2148/2015-01-22\\_AM-RL-XII\\_Eribulin\\_2014-08-01-D-125\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2148/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_BAnz.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use: Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau vom 20. Mai 2010; veröffentlicht im Bundesanzeiger 2010; Nr. 100: S. 2363; in Kraft getreten am 09.07.2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 23.02.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1232/2010-05-20-AMR-VI-Gemcitabin\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1232/2010-05-20-AMR-VI-Gemcitabin_ZD.pdf).
7. **Guan X, Ma F, Fan Y, Zhu W, Hong R, Xu B.** Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Anticancer Drugs* 2015;26(8):894-901.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs; Abschlussbericht; Auftrag V12-02 [online]. 20.05.2014. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 02.02.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 224). URL: [https://www.iqwig.de/download/V12-02\\_Abschlussbericht\\_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-Brustkrebs.pdf](https://www.iqwig.de/download/V12-02_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-Brustkrebs.pdf).
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0 [online]. AWMF-Register-Nr. 032-045OL. Berlin

(GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2012. [Zugriff: 02.02.2016]. URL:  
[http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdowloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdowloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf).

10. **Liu M, Mo QG, Wei CY, Qin QH, Huang Z, He J.** Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: A meta-analysis. *Oncol Lett* 2013;5(3):983-991.
11. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, Version 1.2016 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2016. [Zugriff: 02.02.2016]. URL:  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (updated and addendum 2014) [online]. London (GBR): 2009. [Zugriff: 03.02.2016]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL:  
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-975683850181>.