

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

*Atezolizumab (Tecentriq<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

### **Modul 3 A**

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	23
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	25
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	29
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	37
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	40
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	57
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	59
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	60
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	62
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	73
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	73
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	86
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	100
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	122
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	135
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	147
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	149
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	151
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	155
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	155
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	170
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	171
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	175
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	188
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	188
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	188
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	190
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	191

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Ergebnisse aus Gradishar et al. 2005 [11] .....	15
Tabelle 3-2: Ergebnisse aus Rugo et al. 2015 [12] .....	15
Tabelle 3-3: Ergebnisse aus Luhn et al. 2018 [13].....	16
Tabelle 3-4: Ergebnisse aus Gradishar et al. 2009 [17] und 2012 [18].....	18
Tabelle 3-5: Aktuelle TNM-Klassifikation für Brustkrebs [16] .....	31
Tabelle 3-6: Stadieneinteilung der Union Internationale Contre le Cancer [2, 17] .....	33
Tabelle 3-7: Altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2013-2014. Robert Koch-Institut 2017 Datenbank Prävalenz [77].....	42
Tabelle 3-8: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50 für das Jahr 2014 [5] .....	43
Tabelle 3-9: Relatives Überleben, ICD-10 C50 für das Jahr 2014 [5].....	43
Tabelle 3-10: Unsicherheitsspanne der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	52
Tabelle 3-11: Resultierende Unsicherheitsspannen der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	54
Tabelle 3-12: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2019 bis 2024 [18, 69, 75, 79, 80, 82, 83] .....	55
Tabelle 3-13: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation für die Jahre 2019-2024 basierend auf Tabelle 3-12 .....	56
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	57
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen, Prognose für 2019 .....	58
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	59
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	74
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	79
Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	86
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie [23].....	101
Tabelle 3-21: Atezolizumab 840 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform. 105	
Tabelle 3-22: nab-Paclitaxel 100 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform 105	
Tabelle 3-23: Paclitaxel 300 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform..... 106	
Tabelle 3-24: Paclitaxel 30 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform..... 106	
Tabelle 3-25: Paclitaxel 150 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform..... 107	
Tabelle 3-26: Bevacizumab 400 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform.. 107	

Tabelle 3-27: Gemcitabin 2.000 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform..	108
Tabelle 3-28: Gemcitabin 200 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform.....	108
Tabelle 3-29: Docetaxel 160 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform .....	109
Tabelle 3-30: Docetaxel 20 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform .....	109
Tabelle 3-31: Docetaxel 140 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform .....	110
Tabelle 3-32: Capecitabin 500 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform ....	110
Tabelle 3-33: Capecitabin 150 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform ....	111
Tabelle 3-34: Doxorubicin 100 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform ...	111
Tabelle 3-35: Doxorubicin 150 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform ...	112
Tabelle 3-36: Doxorubicin 10 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform .....	112
Tabelle 3-37: Cyclophosphamid 1.000 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform .....	113
Tabelle 3-38: Cyclophosphamid 500 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform .....	113
Tabelle 3-39: Paclitaxel 100 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform.....	114
Tabelle 3-40: Pegyliertes, liposomales Doxorubicin 50 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform .....	114
Tabelle 3-41: Liposomales Doxorubicin 50 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform .....	115
Tabelle 3-42: Epirubicin 200 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform .....	115
Tabelle 3-43: Epirubicin 150 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform .....	116
Tabelle 3-44: Epirubicin 100 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform .....	116
Tabelle 3-45: Epirubicin 50 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform .....	117
Tabelle 3-46: Epirubicin 10 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform .....	117
Tabelle 3-47: Mitoxantron 30 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform .....	118
Tabelle 3-48: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen .....	118
Tabelle 3-49: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	123
Tabelle 3-50: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	128
Tabelle 3-51: Dexamethason 20 mg als Begleitmedikation für Paclitaxel .....	129
Tabelle 3-52: Dexamethason 4 mg als Begleitmedikation für Paclitaxel (wöchentlich).....	129
Tabelle 3-53: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v als Begleitmedikation für Paclitaxel.....	130
Tabelle 3-54: Ranitidin 50 mg als Begleitmedikation für Paclitaxel .....	130
Tabelle 3-55: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	131
Tabelle 3-56: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	136

Tabelle 3-57: Hinweise zur Dosisanpassung von Tecentriq ..... 156

Tabelle 3-58: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans..... 175

Tabelle 3-59: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 190

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Luhn et al. [13].....	16
Abbildung 3-2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur nächsten Therapielinie aus Luhn et al. [13].....	17
Abbildung 3-3: Stadienspezifische 5-Jahres-Überlebensraten beim TNBC im Vergleich zu anderen Brustkrebstypen [34].....	35
Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells.....	46

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
1L	Erstlinientherapie (First-Line Therapy)
2L	Zweitlinientherapie (Second-Line Therapy)
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Herstellerabgabepreis
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter Kurve (Area Under the Curve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRCA(1/2)	Brustkrebsgen (1/2) (Breast Cancer Gene [1/2])
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CAP	College of American Pathologists
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DCO	Death Certificate Only
DCR	Disease Control Rate
DDD	Defined Daily Dose
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie ev.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DMP	Disease Management Programm
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EHR	Elektronische Patientenakte (Electronic Health Record)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EPAR	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report)
ER	Östrogen-Rezeptor (Estrogen Receptor)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FI	Fachinformation
G2	Zellzyklusphase Gap 2
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKR	Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GR	Grad der Empfehlung (AGO)
GoR	Grad der Empfehlung (Grade of Recommendation)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus)
HR	Hazard Ratio
HRT	Hormonersatztherapie (Hormon Replacement Therapy)
IC	Immunzelle (Immune Cell)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
Ki-67	Kiel 67 (Proliferationsmarkerprotein)
KOF	Körperoberfläche
LCIS	Lobuläres Carcinoma In Situ



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LoE	Evidenzgrad (Level of Evidence)
MMF GmbH	Medizinische Marktforschung Dortmund GmbH
nab-Paclitaxel	Albumin-Nanopartikel gebundenes Paclitaxel (Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OG	Obergrenze
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p.o.	peroral
PAES	Post-Authorisation Efficacy Studies
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
pCR	Pathologische Komplettremission (Pathological Complete Response)
PD-1	Programmed Death 1
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PD-L1 IC-	PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen < 1 % (IC0)
PD-L1 IC+	PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3)
PE	Polyethylen
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PgR	Progesteron-Rezeptor
PO	Polyolefin
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PVC	Polyvinylchlorid
Q2 bzw. Q4	2. bzw. 4. Quartal
q3w	3-wöchentlich
qw	Wöchentlich
qw2/3	Wöchentlich über 2 Wochen gefolgt von einer Woche Unterbrechung
qw3/4	Wöchentlich über 3 Wochen gefolgt von einer Woche Unterbrechung
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagementplan (Risk-Management-Plan)
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction)
SGB	Sozialgesetzbuch

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SmPC	Zusammenfassung der Produktmerkmale (Summary of Product Characteristics)
TC	Tumorzellen (Tumor Cells)
Tis	Tumor/Carcinoma in situ
TNBC	Triple-negativer Brustkrebs (Triple-Negative Breast Cancer)
TNM	Tumorgroße, Lymphknotenbefall, Metastasierung (Tumor, Nodes, Metastasis)
TRM	Tumorregister München
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TTNT	Zeit bis zur nächsten Therapielinie (Time-To-Next-Therapy)
TTP	Zeit bis zur Progression (Time-To-Progression)
UC	Urothelkarzinom (Urothelial carcinoma)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UG	Untergrenze
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Obere Grenze des Normalwerts (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Das neue zu bewertende Anwendungsgebiet von Atezolizumab lautet:

„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.“ [1]

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) hierfür wie folgt festgelegt:

„Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel.“ [2, 3]

Für die Nutzenbewertung wird eine systemische Therapie mit dem Taxan nab-Paclitaxel (Albumin-Nanopartikel gebundenes Paclitaxel) herangezogen.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV zum Thema zVT hat am 28.04.2016 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin stattgefunden (G-BA Beratungsanforderung 2016-B-007). [2]

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende zVT festgelegt:

„Für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung von Patienten mit vorher unbehandeltem metastasierten oder nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen dreifach-negativen Brustkrebs ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel.“ [2]

Auf eine schriftliche Nachfrage bestätigte der G-BA im Oktober 2018 die zVT auch für die Zulassungspopulation der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1 (Programmed Death Ligand 1)-Expression  $\geq 1$  % aufweisen, da dieses Merkmal bei der Bestimmung der zVT mangels entsprechender Behandlungsoptionen für diesen Biomarker in dieser Indikation keine Relevanz habe. [3]

Roche sieht eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie als geeignete zVT an und zieht für die Nutzenbewertung eine systemische Therapie mit nab-Paclitaxel heran.

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

Die Taxane (ATC-Code L01CD) Docetaxel, Paclitaxel und dessen Albumin-gebundene Nanopartikelformulierung nab-Paclitaxel wirken allesamt über die Steigerung der Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli und die Hemmung der Depolymerisation. Dadurch wird das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen zerstört und die Zellteilung in der Proliferationsphase G2 gehemmt. [4-6]

Konventionelle Paclitaxel-Formulierungen und Docetaxel sind aufgrund der hydrophoben Eigenschaften des Wirkstoffs auf den Einsatz von Lösungsvermittlern angewiesen, die zu einer Hypersensibilisierung führen können. Diese Gefahr einer Hypersensibilisierung auf den Lösungsvermittler erfordert die Prämedikation mit Kortikosteroiden. [4, 6, 7]

Bei nab-Paclitaxel handelt es sich um eine Nanopartikelformulierung von Paclitaxel. Durch diese spezielle Formulierung erhöht sich die Löslichkeit von Paclitaxel, so dass im Gegensatz zur Anwendung konventioneller Paclitaxel-Formulierungen keine Lösungsvermittler nötig sind. Insgesamt ist alleinig bei nab-Paclitaxel keine begleitende Kortikosteroidgabe, die die immunmodulatorische Wirkung von Atezolizumab kompromittieren könnte, erforderlich. [4-6, 8, 9]

Die Kombination aus der Immuntherapie mit Atezolizumab und der zytotoxischen Chemotherapie mit nab-Paclitaxel hat eine synergistische, hocheffektive und spezifische Wirkung bei der oben definierten Gruppe von Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem (im Folgenden als fortgeschrittenem bezeichnet) TNBC, einer besonders aggressiven Form von Brustkrebs (Abschnitt 3.2.1 und Modul 2).

Nab-Paclitaxel stellt somit insgesamt den optimalen Kombinationspartner für Atezolizumab dar. Im direkten Vergleich zur Therapie mit nab-Paclitaxel lässt sich aufgrund der obsoleten Kortikoid-Prämedikation der Effekt der zusätzlichen Therapie mit Atezolizumab hinsichtlich Effektivität und vor allem hinsichtlich Sicherheit genau beschreiben.

Nab-Paclitaxel ist für die Erstlinientherapie des metastasierten Brustkrebses zwar nicht zugelassen und wird in der IMpassion130 in einem Dosierungsschema eingesetzt, das von dem für die Zweitlinientherapie zugelassenen abweicht. Dennoch sieht Roche aufgrund der im Folgenden ausführlich dargestellten Begründung nab-Paclitaxel als adäquate Umsetzung der Taxan-haltigen zVT an. Folglich wird die IMpassion130 als relevante Studie für die Nutzenbewertung angesehen und für diese herangezogen.

## **Nab-Paclitaxel als adäquate Umsetzung der zVT**

- Die Evidenz aus klinischen Studien zeigt, dass nab-Paclitaxel in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs eine mindestens vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich des Gesamtansprechens sowie des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens hat wie die Taxane Paclitaxel und Docetaxel.
- Das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben im nab-Paclitaxel-Arm der IMpassion130 ist vergleichbar mit dem, das mit anderen üblichen Standardtherapien (Taxan-, Anthrazyklin- oder Capecitabin-basiert) in der Erstlinientherapien des fortgeschrittenen TNBC erreicht wird.
- In nationalen und internationalen Leitlinien ist nab-Paclitaxel als Taxan von den Therapieempfehlungen umfasst.
- Nab-Paclitaxel ist eine relevante Therapieoption im deutschen Versorgungsalltag. Das relevanteste Dosierungsschema stellt dabei die wöchentliche Gabe dar, im Gegensatz zu dem für die Zweitlinientherapie zugelassenen 3-wöchigen Dosierungsschema.

### ***Vergleichbare Wirksamkeit von nab-Paclitaxel mit anderen Taxanen***

Um Studien zu identifizieren, in welchen nab-Paclitaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs in der Erstlinientherapie mit anderen Taxanen verglichen wurde, wurde am 25. bzw. 26.02.2019 eine strukturierte Recherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL sowie im klinischen Studienregister clinicaltrials.gov durchgeführt. [10] Desweiteren wurde eine orientierende Recherche in Leitliniendatenbanken, in MEDLINE und spezifisch auf den Webseiten der Fachgesellschaften durchgeführt, um weitere potentiell relevante Studien, u.a. auch beim frühen Brustkrebs, zu identifizieren. Im Folgenden werden die identifizierten Studien dargestellt.

#### *Nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel*

In der pivotalen Phase-III-Studie für nab-Paclitaxel wurden nab-Paclitaxel (Paclitaxel in Albumin-gebundener Nanopartikelformulierung) und Paclitaxel (in lösungsmittelbasierter Formulierung) in der Therapie von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs verglichen. [5, 11] In der Studie hatten 41 % der Patienten keine vorangegangene Chemotherapie für ihre metastasierte Erkrankung erhalten. Die Studie zeigte für alle Patienten, unabhängig von der Therapielinie, einen Vorteil von nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel für den primären Studienendpunkt Gesamtansprechrates (ORR = Overall Response Rate) (ORR [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 33 % [27,1; 39,3] vs. 19 % [13,6; 23,8];  $p = 0,001$ ). Für Patienten ab der Zweitlinientherapie zeigte sich ein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben (OS = Overall Survival) (OS [95 %-KI]: 56,4 Wochen [45,1; 76,9] vs. 46,7 Wochen [39,0; 55,3];  $p = 0,024$ ). Hingegen war das Gesamtüberleben für Patienten in der Erstlinientherapie zwischen nab-Paclitaxel und Paclitaxel vergleichbar, weswegen nab-Paclitaxel erst ab der Zweitlinientherapie eine Zulassung erteilt wurde (Tabelle 3-1). [5, 11]

Tabelle 3-1: Ergebnisse aus Gradishar et al. 2005 [11]

	Intervention		nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel
	nab-Paclitaxel 260 mg/m <sup>2</sup> q3w	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> q3w	
<b>Primärer Studienendpunkt</b>			
ORR [95 %-KI]	33 % [27,1; 39,3]	19 % [13,6; 23,8]	<b>p = 0,001</b>
ORR [95 %-KI] 1L	42% [32,4; 52,1]	27 % [17,8; 36,2]	<b>p = 0,029</b>
<b>Sekundärer Studienendpunkt</b>			
TTP Median	23,0 Wochen	16,9 Wochen	HR: 0,75 <b>p = 0,006</b>
OS Median	65,0 Wochen	55,7 Wochen	p = 0,374
OS Median ≥ 2L	56,4 Wochen	46,7 Wochen	HR: 0,73 <b>p = 0,024</b>
1L: Erstlinientherapie; 2L: Zweitlinientherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; q3w: 3-wöchentlich; TTP: Zeit bis zur Progression			

Die CALGB 40502 (Alliance) Studie zeigte für nab-Paclitaxel gegenüber konventionellem Paclitaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs in der Erstlinientherapie vergleichbare Ergebnisse beim Gesamtüberleben (Hazard Ratio (HR) [95 %-KI]: 1,17 [0,92; 1,47]; p = 0,20) (Tabelle 3-2). [12]

Tabelle 3-2: Ergebnisse aus Rugo et al. 2015 [12]

	Intervention		nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel
	nab-Paclitaxel 150 mg/m <sup>2</sup> qw3/4 (an Tag 1, 8 und 15 von 28)	Paclitaxel 90 mg/m <sup>2</sup> qw	
<b>Primärer Studienendpunkt</b>			
PFS Median	9,3 Monate	11,0 Monate	HR [95 %-KI]: 1,20 [1,00; 1,45] p = 0,054
<b>Sekundärer Studienendpunkt</b>			
ORR	34 %	38 %	OR: 0,84 p = 0,33
OS Median	23,5 Monate	26,5 Monate	HR [95 %-KI]: 1,17 [0,92; 1,47] p = 0,20
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; qw: wöchentlich; qw3/4: wöchentlich über 3 Wochen gefolgt von einer Woche Unterbrechung			



Eine Auswertung der Flatiron Health EHR (Electronic Health Record) zur Erstlinientherapie von Patienten mit metastasiertem TNBC aus über 265 onkologischen Kliniken in den USA (United States of America) hat ebenfalls gezeigt, dass es weder beim Gesamtüberleben (Medianes OS 11,2 Monate vs. 10,8 Monate, HR [95 %-KI]: 0,98 [0,67; 1,44],  $p = 0,82$ ) noch bei der Zeit bis zur nächsten Therapielinie (HR [95 %-KI]: 0,89 [0,62; 1,29],  $p = 0,44$ ) unter der Behandlung mit nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel einen signifikanten Unterschied gibt (Tabelle 3-3). [13]

Tabelle 3-3: Ergebnisse aus Luhn et al. 2018 [13]

	Intervention		nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel <sup>b</sup>
	nab-Paclitaxel <sup>a</sup>	Paclitaxel <sup>a</sup>	
<b>Primärer Studienendpunkt</b>			
OS Median [95 %-KI]	11,2 Monate [7,9; 12,8]	10,8 Monate [8,1; 14,2]	HR [95 %-KI]: 0,98 [0,67; 1,44] $p = 0,82$
<b>Sekundärer Studienendpunkt</b>			
TTNT Median [95 %-KI]	4,7 Monate [3,7; 6,4]	4,3 Monate [3,4; 5,4]	HR [95 %-KI]: 0,89 [0,62; 1,29] $p = 0,44$
a: unterschiedliche Dosierungen: (fehlende Werte: Dosisreduktion) nab-Paclitaxel: 100 mg/m <sup>2</sup> qw (78 %); 125 mg/m <sup>2</sup> qw (5 %); 150 mg/m <sup>2</sup> qw (< 6 %); 260 mg/m <sup>2</sup> q3w (8 %) Paclitaxel: 80 mg/m <sup>2</sup> qw (76 %); 90 mg/m <sup>2</sup> qw (5 %); 175 mg/m <sup>2</sup> q3w (9 %)			
b: Stratifiziert nach: Alter zu Behandlungsbeginn, Stadium bei Erstdiagnose, Rasse, behandlungsfreies Intervall, ECOG PS bei Erstlinienbehandlung, viszerale Erkrankung, vorherige Taxantherapie, vorherige Neuropathie, Anzahl Metastasenlokalisationen, Versicherungsstatus und Charlson Comorbidity Index			
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; TTNT: Zeit bis zur nächsten Therapielinie			

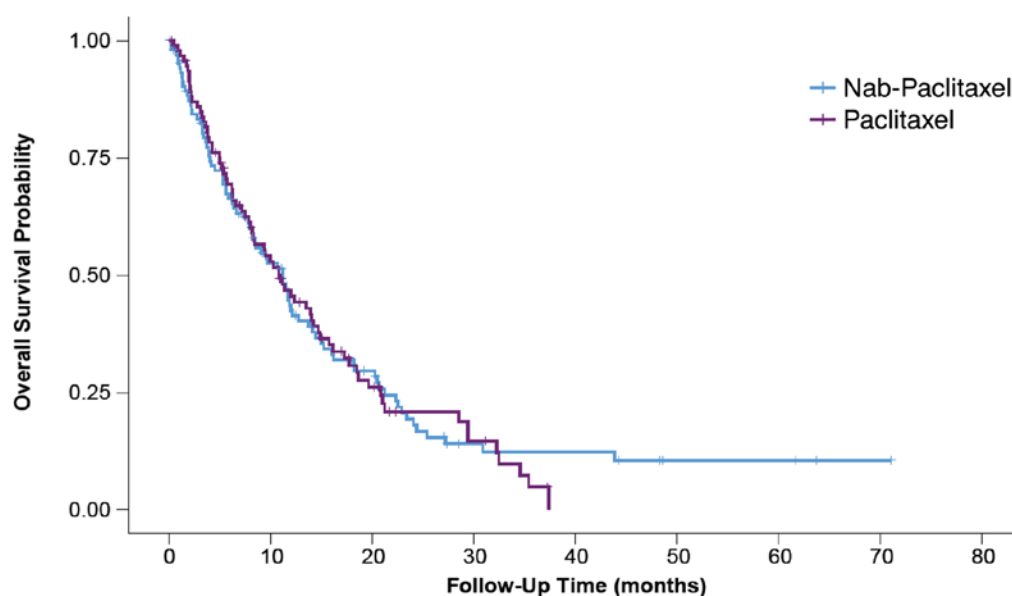


Abbildung 3-1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Luhn et al. [13]

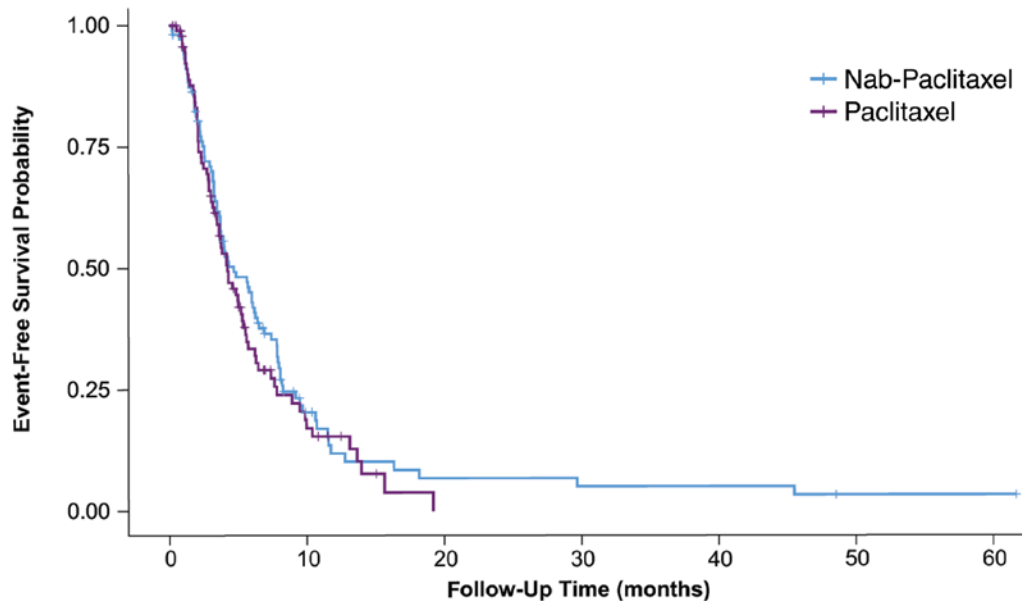


Abbildung 3-2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur nächsten Therapielinie aus Luhn et al. [13]

Die Gleichwertigkeit von nab-Paclitaxel und Paclitaxel bestätigt sich zudem in der Behandlung von Patienten mit frühem TNBC. In 2 großen randomisierten Studien führte die neoadjuvante Therapie mit nab-Paclitaxel zu mindestens vergleichbaren Ergebnissen wie die neoadjuvante Therapie mit Paclitaxel. [14-16]

#### *Nab-Paclitaxel vs. Docetaxel*

In einer randomisierten Phase-II-Studie wurde die Wirksamkeit einer Erstlinientherapie mit nab-Paclitaxel in 3 unterschiedlichen Dosierungsschemata mit Docetaxel in zugelassener und üblicher Dosierung verglichen. Hierbei zeigte die Behandlung mit nab-Paclitaxel ( $150 \text{ mg/m}^2$  bzw.  $100 \text{ mg/m}^2$ ) eine deutlich höhere Gesamtansprechrates (primäres Studienziel) verglichen mit Docetaxel, wohingegen das Gesamtansprechen zwischen diesen beiden nab-Paclitaxel-Dosierungen vergleichbar war. Die Therapie mit nab-Paclitaxel in der Dosierung  $150 \text{ mg/m}^2$  zeigte das numerisch längste Gesamtüberleben (Tabelle 3-4), allerdings auch eine erhöhte Toxizität gegenüber der niedrigeren Dosierung. [17, 18]

Tabelle 3-4: Ergebnisse aus Gradishar et al. 2009 [17] und 2012 [18]

	Intervention				nab-Paclitaxel vs. Docetaxel
	nab-Paclitaxel			Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> q3w	
	nab-Paclitaxel 300 mg/m <sup>2</sup> q3w	nab-Paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> qw3/4	nab-Paclitaxel 150 mg/m <sup>2</sup> qw3/4		
<b>Primärer Studienendpunkt</b>					
ORR <sup>a</sup> [95 %-KI] [17]	37 % [26,0; 47,7]	45 % [33,6; 55,9]	49 % [37,3; 60,0]	35 % [24,3; 46,0]	p = 0,224
<b>Sekundärer Studienendpunkt</b>					
DCR <sup>a</sup> [95 %-KI] [17]	68 % [58,0; 78,9]	75 % [65,3; 84,7]	80 % [70,6; 88,9]	58 % [46,9; 69,3]	p = <b>0,027</b>
PFS <sup>a</sup> Median [95 %-KI] [17]	11,0 Monate [7,3; 15,0]	12,8 Monate [9,0; 14,7]	12,9 Monate [10,9; 16,6]	7,5 Monate [7,2; 9,0]	p = <b>0,0498</b>
OS Median [18]	27,7 Monate	22,2 Monate	33,8 Monate	26,6 Monate	p = <b>0,047</b>
a: Beurteilung durch unabhängigen Radiologen DCR: Disease Control Rate; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; q3w: 3-wöchentlich; qw3/4: wöchentlich über 3 Wochen gefolgt von einer Woche Unterbrechung					

### Weitere Ergebnisse für Erstlinientherapie beim metastasierten TNBC

Eine gepoolte Analyse dreier Studien mit Taxan-, Anthrazyklin- oder Capecitabin-basierten Therapien zeigte in der Subgruppe von Patienten mit metastasiertem TNBC ein progressionsfreies Überleben von 5,4 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 17,5 Monaten. [19] Das entspricht dem Ergebnis des nab-Paclitaxel-Arms der für die Nutzenbewertung relevanten Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130 mit einem progressionsfreien Überleben von 5,3 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 18,0 Monaten. [20]

### Dosierungsschema von nab-Paclitaxel

In der IMpassion130 wird nab-Paclitaxel in einem Dosierungsschema eingesetzt, das von dem für die Zweitlinientherapie zugelassenen abweicht: 100 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus (qw3/4) vs. 260 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen (an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus; q3w). [5]

Die Gabe von nab-Paclitaxel in der zugelassenen 3-wöchentlichen Frequenz ist in der Versorgungsrealität nur bei 5 % der Patienten anzutreffen, wie eine Auswertung des „MMF Therapiemonitors Mammakarzinom“ zeigt. [21] Beim „MMF Therapiemonitor Mammakarzinom“ handelt es sich um eine Dokumentation von Patientenfällen in Deutschland, die zweimal jährlich durchgeführt wird und von Roche, aber auch von weiteren Firmen, unterstützt wird. Die Daten der Erhebungswellen aus den Jahren 2017 bis 2018 (basierend auf insgesamt 233 dokumentierten Patientenfällen mit nab-Paclitaxel in der Erstlinientherapie) zeigen, dass nab-Paclitaxel in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs mehrheitlich in einer prinzipiell wöchentlichen

Verabreichungslogik eingesetzt wird (91 %). In der Regel wird dabei 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). [21] Die in der IMpassion130 gewählte Frequenz entspricht somit der in der deutschen Versorgungsrealität am häufigsten angewandten.

Die oben beschriebenen Auswertungen der Flatiron Health EHR zur Erstlinientherapie von Patienten mit metastasiertem TNBC haben ebenfalls gezeigt, dass der Großteil der Patienten (78 %) nab-Paclitaxel in wöchentlicher Verabreichungslogik, und zwar in einer Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> erhielt. Lediglich 8 % der Patienten erhielten nab-Paclitaxel im für die Zweitlinientherapie zugelassenen Dosierungsschema von 260 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen (an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus; q3w). Der restliche Anteil der Patienten erhielt nab-Paclitaxel in einer Dosierung von 125 mg/m<sup>2</sup> (5 %) oder 150 mg/m<sup>2</sup> (3 %) in wöchentlicher Verabreichungslogik bzw. unterschiedliche Dosierungen aufgrund von Dosisreduktionen innerhalb des wöchentlichen Dosierungsschemas (7 %). [13]

Weiterhin zeigte die bereits oben aufgeführte randomisierte Phase-II-Studie zu nab-Paclitaxel vs. Docetaxel hinsichtlich des Gesamtansprechens vergleichbare Ergebnisse für die beiden nab-Paclitaxel-Dosierungen (150 mg/m<sup>2</sup> bzw. 100 mg/m<sup>2</sup>), wobei die Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> die am besten verträglichste war. Die Therapie mit nab-Paclitaxel in der Dosierung 150 mg/m<sup>2</sup> zeigte zwar das numerisch längste Gesamtüberleben (Tabelle 3-4), jedoch auch eine höhere Toxizität als die anderen nab-Paclitaxel-Behandlungsarme. Es traten häufiger Neutropenien Grad 3 und sensorische Neuropathien auf. Grad 4 Neutropenien wurden hingegen im Docetaxel-Arm deutlich häufiger als in allen 3 nab-Paclitaxel-Armen zusammen beobachtet. [17, 18]

Die CALGB 40502 (Alliance) Studie mit nab-Paclitaxel im Vergleich zu konventionellem Paclitaxel bestätigte die hohe Toxizität der Dosierung von 150 mg/m<sup>2</sup> (vor allem UE ≥ Grad 3, hämatologische UE und periphere Neuropathie). [12]

Die Effektivität der Therapie mit nab-Paclitaxel in der Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> zeigte sich in einer weiteren randomisierten Phase-II-Studie, in der unbehandelte Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)-negativem Brustkrebs diese Dosierung als Erstlinientherapie nach 3 Induktionszyklen mit 150/125 mg/m<sup>2</sup> qw3/4 erhielten. [22]

Auch die Ergebnisse der IMpassion130 bestätigen, dass die Therapie mit nab-Paclitaxel in dem in der Studie eingesetzten Dosierungsschema in der Erstlinie eine vergleichbare Wirksamkeit erreicht wie die mit Paclitaxel. Der Vergleich mit dem Paclitaxel-Arm in der Subgruppenanalyse zur TNBC-Population aus der Studie E2100 (wöchentlich 90 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel) zeigte hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens vergleichbare Ergebnisse. Das progressionsfreie Überleben in den Taxan-Armen beider Studien lag jeweils bei 5,3 Monaten, das Gesamtüberleben bei 18,0 bzw. 16,3 Monaten. [19, 20, 23, 24]

Die in der klinischen Versorgungsrealität der Erstlinientherapie auch eingesetzte Dosierung von 125 mg/m<sup>2</sup> qw3/4 wurde bisher nicht in einer randomisierten Studie überprüft.

## **Fazit**

Nab-Paclitaxel zeigt in dem in der IMpassion130 eingesetzten Dosierungsschema eine mindestens vergleichbare Wirksamkeit wie die Taxane Paclitaxel und Docetaxel. Das wöchentliche Dosierungsschema weist eine bessere Steuerbarkeit gegenüber dem 3-wöchentlichen auf und entspricht dem in der Versorgungsrealität am häufigsten eingesetzten.

## **Leitlinienempfehlungen**

Bei Patienten mit TNBC ist die Auswahl an therapeutischen Möglichkeiten in der Erstlinienbehandlung begrenzt. Da die Tumorzellen durch eine fehlende Expression von Hormonrezeptoren wie Östrogen- (ER = Estrogen Receptor) und Progesteronrezeptoren (PgR) charakterisiert sind und auch keine Überexpression des HER2 vorliegt, gibt es keine Angriffspunkte für zielgerichtete endokrine oder Anti-HER2-Therapien. Von den derzeit zur Verfügung stehenden Optionen ist damit die Chemotherapie die Therapie der Wahl. Eine Behandlung mit Taxanen stellt neben dem Einsatz von Anthrazyklinen international den Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung des TNBC dar. [25]

Insgesamt entsprechen die Empfehlungen für die Behandlung von Patienten mit TNBC in den Leitlinien häufig denen für die Behandlung von Patienten mit HER2-negativem Brustkrebs:

Die Leitlinie der „European Society for Medical Oncology“ (ESMO) empfiehlt als Erstlinienbehandlung von Patienten mit HER2-negativem Brustkrebs eine Anthrazyklin- oder Taxan-basierte Chemotherapie, vorzugsweise in Form einer Monochemotherapie (Level of Evidence [LoE]/Grade of Recommendation [GoR] I/A). Eine Taxan-Chemotherapie kann auch nach einer (neo)adjuvanten Vortherapie mit Taxanen erfolgen, wenn das krankheitsfreie Überleben mindestens 1 Jahr beträgt (LoE/GoR I/B). [26]

In der deutschen S3-Leitlinie wird nicht näher auf eine spezielle Therapie beim fortgeschrittenen TNBC eingegangen. Es werden aber generell Monotherapien beim metastasierten Brustkrebs aufgrund ihrer besseren Verträglichkeit gegenüber Polychemotherapien bevorzugt empfohlen. Für zuvor unbehandelte Patienten können primär Anthrazykline oder Taxane eingesetzt werden. Die aufgelisteten Regime zur Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebses umfassen eine Monotherapie mit den Taxanen Paclitaxel, in konventioneller lösungsmittelbasierter Formulierung oder als nab-Paclitaxel in Albumin-gebundener Nanopartikelformulierung, und Docetaxel. [27]

Die für den deutschen Versorgungskontext relevante Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) empfiehlt für die Erstlinienbehandlung für HER2-negativen Brustkrebs nach Anthrazyklin-Vorbehandlung sowohl die Monotherapie mit Paclitaxel oder Docetaxel (LoE 1a, GR A, AGO++) als auch mit nab-Paclitaxel (LoE 2b, GR B, AGO+). Nach einer Taxan- und Anthrazyklin-Vorbehandlung ist eine Taxan Re-Challenge (LoE 2b, GR B, AGO+) möglich, falls der Patient mindestens 1 Jahr nach adjuvanter Vortherapie rezidivfrei war. [28]

Für die Therapie des TNBC empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) Zytostatika derselben Substanzklassen, die auch bei anderen Subtypen des metastasierten Brustkrebses eingesetzt werden. Als wirksamste

Substanzklassen, die möglichst früh zum Einsatz kommen sollen, werden die Anthrazykline und Taxane aufgeführt. Paclitaxel, in konventioneller lösungsmittelbasierter Formulierung oder als nab-Paclitaxel in Albumin-gebundener Nanopartikelformulierung und Docetaxel werden unter den Taxanen zusammengefasst. [29]

In der amerikanischen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks® (NCCN) werden für die Therapie von HER2-negativen metastasierten Mammakarzinomen sowohl Monochemotherapien als auch Kombinationschemotherapien mit Anthrazyklinen (Doxorubicin, Epirubicin, pegyliertes Doxorubicin) oder Taxanen (Paclitaxel, nab-Paclitaxel und Docetaxel) als bevorzugte Substanzen empfohlen. [30]

### ***Fazit***

Zusammenfassend gehen Anthrazykline und Taxane, in Mono- oder Kombinationstherapie, sowohl aus internationalen als auch insbesondere aus den für den deutschen Versorgungsalltag bedeutendsten Leitlinien als Standardbehandlung zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen TNBC hervor. Dabei schließen die Empfehlungen, neben Docetaxel und Paclitaxel in konventioneller lösungsmittelbasierter Formulierung, auch nab-Paclitaxel – Paclitaxel in Albumin-gebundener Nanopartikelformulierung – ein.

### ***Bisherige Nutzenbewertungen im geplanten Anwendungsgebiet fortgeschrittener TNBC und Empfehlungen aus dem Disease Management Programm zum Brustkrebs (DMP)***

#### ***Bisherige Nutzenbewertungen***

Bislang wurde vom G-BA noch keine Bewertung zum Nutzen von Arzneimittelanwendungen beim TNBC vorgenommen.

#### ***Empfehlung im Rahmen von Disease Management Programmen***

Im Rahmen der Richtlinie zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen (DMP = Disease Management Programm) nach § 137f Abs. 2 SGB V in der Fassung vom 19.04.2018, die am 24.08.2018 in Kraft getreten ist, wird nicht spezifisch auf die Therapie des TNBC eingegangen. [31]

Die Chemotherapie wird als bevorzugte Option bei Fernmetastasierung und negativem Rezeptorstatus im DMP beschrieben. Es werden dabei keine Empfehlungen für oder gegen einzelne Wirkstoffe ausgesprochen. [31]

#### ***Versorgungsrealität in Deutschland***

Trotz fehlender Zulassung in der Erstlinientherapie beim TNBC hat nab-Paclitaxel im Versorgungsalltag dieser Patienten einen relevanten Stellenwert. [32]

Zur Darstellung der aktuellen Versorgungsanteile wird auf die Ergebnisse des „MMF Therapiemonitors Mammakarzinom“ zurückgegriffen. Aus den Daten der Erhebungswellen aus den Jahren 2017 bis 2018 lassen sich Aussagen zur aktuellen Erstlinientherapie von Patienten mit TNBC, die eine Chemotherapie für ihren metastasierten Brustkrebs erhalten, ableiten (Basis der Auswertung sind 379 Patienten mit fortgeschrittenem TNBC).

Ersichtlich wird, dass mit 53 % die knappe Mehrheit der Patienten eine Taxan-basierte Therapie erhält – entweder in Kombination mit Bevacizumab (28 %), als reine Monotherapie (11 %) oder als Kombination zweier Chemotherapeutika (15 %). [21]

In der klinischen Praxis ist nab-Paclitaxel relevant: jede 4. Patientin (24 %), die mit einem Taxan behandelt wird, erhält nab-Paclitaxel. [21]

Die Relevanz von nab-Paclitaxel im klinischen Versorgungsalltag zeigt sich auch in einer Auswertung der Chemotherapieanwendung bei 310 Patienten mit HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen in Heidelberg. Hier erhielten 28 % der Patienten aus der Teilpopulation mit metastasiertem TNBC nab-Paclitaxel als Erstlinientherapie. [33]

### **Fazit**

Eine Taxan-basierte Therapie stellt den Versorgungsstandard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen TNBC dar. Neben Paclitaxel ist trotz der fehlenden Zulassung die Anwendung von nab-Paclitaxel verbreitet.

### **Gesamtfazit: nab-Paclitaxel als adäquate Umsetzung der zVT**

Roche sieht eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie als geeignete zVT an und zieht für die Nutzenbewertung eine systemische Therapie mit dem Taxan nab-Paclitaxel heran.

Das Taxan nab-Paclitaxel wurde für die für diese Nutzenbewertung relevante Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130 gezielt als Kombinationspartner von Atezolizumab und als Komparator ausgewählt. Nab-Paclitaxel stellt zum einen aufgrund seines mit dem von Atezolizumab sowohl komplementären als auch synergistischen Wirkmechanismus den optimalen Kombinationspartner für Atezolizumab dar. Zum anderen ist bei einer Therapie mit nab-Paclitaxel im Gegensatz zu Paclitaxel und Docetaxel keine begleitende Kortikosteroidgabe, die die immunmodulatorische Wirkung von Atezolizumab kompromittieren könnte, erforderlich. Im direkten Vergleich zur Therapie mit nab-Paclitaxel lässt sich aufgrund der obsoleten Kortikoid-Prämedikation der Effekt der zusätzlichen Therapie mit Atezolizumab hinsichtlich Effektivität und vor allem hinsichtlich Sicherheit genau beschreiben.

Trotz der fehlenden Zulassung von nab-Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet sieht Roche nab-Paclitaxel als geeigneten Komparator und adäquate Umsetzung der zVT an:

Nab-Paclitaxel ist hinsichtlich der Wirksamkeit in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs vergleichbar mit den Taxanen Paclitaxel oder Docetaxel und ist im in der IMpassion130 eingesetzten Dosierungsschema wirksam und verträglich. Folgerichtig hat nab-Paclitaxel neben den beiden anderen Taxanen Eingang in nationale und internationale Leitlinienempfehlungen gefunden. [26-30] Zusätzlich zeigen deutsche Versorgungsdaten, dass nab-Paclitaxel im klinischen Alltag in relevantem Ausmaß eingesetzt wird. [21, 33]

Insgesamt ist nab-Paclitaxel somit eine adäquate Umsetzung der Taxan-haltigen zVT und die IMpassion130 eine geeignete Studie für die Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV zum Thema zVT hat am 28.04.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden (G-BA Beratungsanforderung 2016-B-007). [2]

Die Antwort auf die zu o. g. G-BA Beratung ergänzende schriftliche Anfrage beim G-BA nach der zVT für die Zulassungspopulation der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen, übermittelte der G-BA nachrichtlich am 04.10.2018 an Roche. [3]

Es erfolgte ein Abgleich mit den Angaben in indikationsrelevanten Leitlinien sowie Fachinformationen indikationsrelevanter Medikamente in ihrer jeweils aktuell gültigen Fassung. Zur Darstellung der Evidenz aus klinischen Studien, in welchen nab-Paclitaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs in der Erstlinientherapie mit anderen Taxanen verglichen wurde, wurde am 25. bzw. 26.02.2019 eine strukturierte Recherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL sowie im klinischen Studienregister clinicaltrials.gov durchgeführt. [10] Desweiteren wurde eine orientierende Recherche in Leitliniendatenbanken, in MEDLINE und spezifisch auf den Webseiten der Fachgesellschaften durchgeführt, um weitere potentiell relevante Studien u.a. auch beim frühen Brustkrebs zu identifizieren. Identifizierte Fachliteratur, Übersichtsarbeiten und Originalpublikationen wurden herangezogen.



**Methodik des „MMF Therapiemonitor Mammakarzinom“**

Der „MMF Therapiemonitor zum Mammakarzinom“ ist eine Dokumentation von Patientenfällen in Deutschland, die zweimal jährlich unter anderem mit Unterstützung von Roche von der MMF GmbH durchgeführt wird (insgesamt haben 7 weitere Unternehmen mindestens eine der 4 Erhebungswellen unterstützt).

Erfasst werden die aktuelle Behandlungssituation beim frühen und metastasierten Brustkrebs sowie gegebenenfalls vorherige abgeschlossene Behandlungsschritte der Vortherapie. Pro Erhebungswelle nimmt eine breite Vielzahl an Einrichtungen teil, unter denen sich Gynäkologen und Onkologen aus Kliniken und dem niedergelassenen Bereich befinden. Jedes teilnehmende Zentrum dokumentiert dabei nach einem bestimmten Schlüssel ausgehend von einem Stichtag (30.04./31.10. des Jahres) konsequent retrospektiv die jeweils letzten Patienten in (neo-)adjuvanter Behandlung bzw. in der Behandlung des metastasierten Brustkrebses. Pro Erhebungswelle werden auf diese Weise ca. 1.500 Patienten mit frühem oder metastasiertem Brustkrebs erfasst. Im Rahmen der Erhebung dürfen im triple-negativen, metastasierten Setting ausschließlich Patienten erfasst werden, die im Dokumentationszeitraum mit Chemotherapie und/oder einer zielgerichteten Therapie behandelt wurden, und bei denen der Beginn der aktuellen Behandlungslinie nicht länger als 6 Monate zurückliegt (ca. 100 Patienten in der Erstlinientherapie des metastasierten TNBC pro Erhebungswelle).

Die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen klinischen Abteilungen und Versorgungsstufen sowie niedergelassenen Praxen erfolgt auf Basis einer zweijährlich der Erhebung vorangehenden Zentrumsbefragung der MMF GmbH zur Versorgungsstruktur (Erhebungsphase I). Hierbei werden alle Einrichtungen, die mit der Therapie des Brustkrebses in Deutschland befasst sind – unabhängig von ihrer Teilnahme an der Haupterhebung (Erhebungsphase II) – zu den Quartalsinzidenzen in ihrer Einrichtung und der Verteilung der in Behandlung befindlichen Patienten auf die Therapielinien und auf die Anteile der systemischen multimodalen Therapie befragt. Die Auswertungsergebnisse der Zentrumsbefragung bestimmen die Zuweisung von zu dokumentierenden Fällen auf die verschiedenen Einrichtungstypen, Versorgungsstufen und Regionen. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass die dokumentierten Daten die realen Versorgungsverhältnisse widerspiegeln.

Die Ergebnisse dieser Auswertung basieren auf den (auf der Zentrumsbefragung 2016 aufbauenden) Hauptbefragungen 2017 und Q2/2018 sowie der Zentrums- und Hauptbefragung Q4/2018. Dieses „Poolen“ der Daten ist überschneidungsfrei möglich, da nur Patienten eingeschlossen werden, deren Therapie nach Ende des Erhebungszeitraums der vorherigen Erhebungswelle begonnen wurde (s.o.). [21]

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Roche Registration GmbH. Tecentriq® 840 mg: Fachinformation [online]. Stand: 09.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 09.09.2019]. 2019.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung Atezolizumab, 2016-B-007. Stand: 30.06.2016. 2016.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Informelle Anfrage zur ZVT nach Modifizierung des Anwendungsgebietes von Atezolizumab (Tecentriq®) in Kombination mit nab-Paclitaxel. Stand: 04.10.2018. 2018.

4. Haemato Pharm AG. Paclitaxel HAEMATO: Fachinformation [online]. Stand: 03.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2013.

5. Celgene Europe BV. Abraxane® 5 mg/ml: Fachinformation [online]. Stand: 07.2018. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2018.

6. Aventis Pharma S.A. TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml: Fachinformation [online]. Stand: 02.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2019.

7. Yin, T., Dong, L., Cui, B., Wang, L., Yin, L. et al. A toxic organic solvent-free technology for the preparation of PEGylated paclitaxel nanosuspension based on human serum albumin for effective cancer therapy. International journal of nanomedicine 2015; 10: 7397-7412.

8. 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.

9. Giles, A. J., Hutchinson, M. N. D., Sonnemann, H. M., Jung, J., Fecci, P. E. et al. Dexamethasone-induced immunosuppression: mechanisms and implications for immunotherapy. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2018; 6(1): 51.

10. Roche. Strukturierte Studiensuche zu nab-Paclitaxel Stand: 25.02.2019. 2019.

11. 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.
12. Rugo, H. S., Barry, W. T., Moreno-Aspitia, A., Lyss, A. P., Cirrincione, C. 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). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33(21): 2361-9.
13. 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.
14. Gianni, L., Mansutti, M., Anton, A., Calvo, L., Bisagni, G. 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 Oncology* 2018; 4(3): 302-308.
15. Untch, M., Jackisch, C., Schneeweiss, A., Conrad, B., Aktas, B. et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17(3): 345-56.
16. Schneeweiss, A., Jackisch, C., Schmatloch, S., Aktas, B., Denkert, C. 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(4 Supplement): GS3-05-GS3-05.
17. 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.
18. 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.

19. 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.
20. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Update Clinical Study Report – Study WO29522, (IMpassion130). A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in combination with nab-paclitaxel compared with placebo with nab-paclitaxel for patients with previously untreated metastatic triple-negative breast cancer. Second Interim Analysis of Overall Survival. Report No. 1092074, February 2019. Stand: 02.2019. 2019.
21. Medizinische Marktforschung Dortmund GmbH (MMF). Therapie Monitor Mammakarzinom Wellen Q2/2017, Q4/2017, Q2/2018 und Q4/2018. 2018.
22. Gennari, A., Sun, Z., Hasler-Strub, U., Colleoni, M., Kennedy, M. J. et al. A randomized phase II study evaluating different maintenance schedules of nab-paclitaxel in the first-line treatment of metastatic breast cancer: final results of the IBCSG 42-12/BIG 2-12 SNAP trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2018; 29(3): 661-668.
23. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report WO29522 (IMpassion130): A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in combination with nab-paclitaxel compared with placebo with nab-paclitaxel for patients with previously untreated metastatic triple-negative breast cancer. Report No. 1085705, August 2018. Stand: 29.08.2018. 2018.
24. Miller, K., Wang, M., Gralow, J., Dickler, M., Cobleigh, M. et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine* 2007; 357(26): 2666-76.
25. Khosravi-Shahi, P., Cabezon-Gutierrez, L., Aparicio Salcedo, M. I. State of art of advanced triple negative breast cancer. *The Breast Journal* 2019.
26. 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.
27. 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](http://onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.2/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.2.pdf) [Zugriff: 18.09.2019]. 2019.

28. 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: 11.06.2019]. 2019.

29. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. Stand: 01.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/pdf/index.pdf> [Zugriff: 22.05.2019]. 2018.

30. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 1.2019 [online]. Stand: 14.03.2019. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) [Zugriff: 12.06.2019]. 2019.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) [online]. Stand: 01.2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1788/DMP-A-RL\\_2019-01-17\\_iK-2019-04-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1788/DMP-A-RL_2019-01-17_iK-2019-04-01.pdf) [Zugriff: 12.06.2019]. 2019.

32. Glück, S. nab-Paclitaxel for the treatment of aggressive metastatic breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2014; 14(4): 221-7.

33. 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.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Allgemeiner Überblick über die Erkrankung

Unter dem Begriff Brustkrebs werden bösartige Tumore des Brustdrüsengewebes subsumiert. Sie können von den Epithelien der Milchgänge (duktale Karzinome) oder den Brustdrüsenläppchen (lobuläre Karzinome) ausgehen. Nicht invasive Vorstufen werden als in-situ Karzinome bezeichnet (duktales Carcinoma in-situ [DCIS], lobuläres Carcinoma in-situ [LCIS]). Hierbei sind die malignen Zellen noch nicht über die Basalmembran hinaus in angrenzendes Gewebe eingedrungen. Beim invasiven Mammakarzinom haben die Tumorzellen die Basalmembran zerstört und sich in das umgebende Gewebe ausgebreitet. Das invasive duktales Karzinom ist mit 40-75 % der häufigste histologische Typ des invasiven Mammakarzinoms. [1, 2]

Brustkrebs betrifft nicht ausschließlich Frauen. Der Anteil der Männer an den registrierten Brustkrebs-Neuerkrankungsfällen liegt bei etwa 1 %. [3]

Mit einer Prognose von 71.900 Neuerkrankungen in Deutschland für das Jahr 2018 bleibt Brustkrebs die häufigste Krebsneuerkrankung der Frau (Robert Koch-Institut [RKI] Prognose für das Jahr 2018). Trotz verbesserter Optionen der Früherkennung und Fortschritte in der Behandlung von Patienten sowohl in frühen als auch in fortgeschrittenen Stadien ist Brustkrebs immer noch die häufigste Krebstodesursache bei Frauen. Im Jahr 2016 starben 18.570 Frauen an der Erkrankung. [4, 5]

Das Brustkrebsrisiko nimmt dabei mit höherem Alter zu. Aktuell erkrankt etwa eine von 8 Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. [5] Wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms sind sogenannte reproduktive Faktoren wie z. B. eine frühe Menarche, eine späte Menopause, eine geringe Geburtenzahl oder ein höheres Alter bei der ersten Geburt. Auch eine gestagenhaltige Hormonersatztherapie (HRT = Hormone Replacement Therapy) mit einer Dauer von mehr als 5 Jahren postmenopausal oder die Bestrahlung der Thoraxwand zur Behandlung eines Morbus Hodgkin sind mit einem höheren Erkrankungsrisiko assoziiert. Sogenannte Lebensstilfaktoren wie Übergewicht, fettreiche Ernährung, verminderte körperliche Aktivität, Rauchen und Alkoholkonsum sowie einige Umweltfaktoren gelten als Risikofaktoren. [4-7]

Klinisch wie biologisch ist das Mammakarzinom sehr heterogen; der Begriff Mammakarzinom bildet keine homogene Krankheitsentität mit einheitlicher Prognose oder einheitlichen Behandlungskriterien. [8] Bei frühen und lokal fortgeschrittenen Formen fehlen oft jegliche Symptome oder sie beschränken sich auf lokale Veränderungen an der betroffenen Brust. [9] Im fortgeschrittenen Stadium treten Beschwerden aufgrund der Metastasierung in bestimmten Organen oder klassische Symptome wie Gewichtsverlust, Erschöpfung und Müdigkeit in Erscheinung. [1]

Bei 5-10 % der erkrankten Frauen liegt eine genetische Prädisposition vor (familiäres Mammakarzinom). Hier sind insbesondere die Brustkrebsgene BRCA1 und BRCA2 (BRCA 1/2 = Breast Cancer Gene 1/2) zu nennen. Mutationsträgerinnen haben ein stark erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken. [2, 10, 11]

Die Diagnose eines Mammakarzinoms stellt unabhängig vom Schweregrad eine große Belastung für die Patienten dar. Diese kann sowohl direkt nach Diagnosestellung, bei Beginn einer systemischen Therapie, vor oder nach einer Operation als auch im ersten Jahr nach Diagnosestellung zu signifikant gesteigertem psychischem Dysstress führen. [12-15]

### **Klassifikationsschema und Stadieneinteilung**

Das Mammakarzinom wird in 4 **Krankheitsstadien** eingeteilt. Die Einteilung erfolgt nach Größe des Primärtumors, der Ausbreitung in benachbarte und entferntere Lymphknoten sowie dem Vorliegen von Metastasen. Maßgeblich dafür sind die Tumor Nodes Metastasis (TNM)-Klassifikation und die darauf aufbauende Stadieneinteilung der Union Internationale Contre le Cancer (UICC; Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6). [16, 17] Mit jedem höheren Stadium verschlechtert sich die Prognose des Patienten. [18]

Grundsätzlich ist die lokoregional begrenzte Primärerkrankung von der rezidierten und metastasierten Erkrankung abzugrenzen. [2] **Früher Brustkrebs** wird über die im Grundsatz kurative Zielsetzung des primären Behandlungskonzepts definiert, das die neoadjuvante und/oder die adjuvante Therapie umfasst. Beim Auftreten von **Fernmetastasen** besteht für die Patienten keine Aussicht mehr auf Heilung. Primäres Therapieziel der palliativen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens, ohne dies mit einer relevanten Einschränkung der Lebensqualität zu erkaufen.

Tabelle 3-5: Aktuelle TNM-Klassifikation für Brustkrebs [16]

<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ Tis (DCIS) Duktales Carcinoma in situ Tis (Paget) M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren invasiven Tumor und/oder Carcinoma in situ (M. Paget kombiniert mit nachweisbarem Karzinom wird entsprechend der Größe und Charakteristika der Erkrankung im Brustdrüsenparenchym klassifiziert)
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser T1mic Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser T1a Größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser T1b Größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser T1c Größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumordurchmesser größer als 2 cm bis maximal 5 cm
T3	Tumordurchmesser größer als 5 cm
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand und/oder Ulzeration oder makroskopischen Satellitenmetastasen der Haut (Invasion der Dermis allein qualifiziert nicht für T4) T4a Mit Ausdehnung auf die Brustwand (Invasion des oder Adhäsion an der Pektoralismuskulatur qualifiziert nicht für T4) T4b Ulzeration und/oder makroskopische Satellitenmetastasen der Haut derselben Brust und/oder Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut) T4c Kriterien für 4a und für 4b liegen vor T4d Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
cN	
cNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation entfernt)
cN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
cN1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
cN2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen cN2a Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert cN2b Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen



<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
cN3	Metastase(n) in ipsilateral infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna cN3a Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten cN3b Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen cN3c Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
<b>pN</b>	
pNx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. nicht für pathologische Untersuchung entfernt oder bereits zuvor entfernt)
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen oder nur isolierte Tumorzellen (auch bei positiven molekularbiologischen Befunden z.B. mittels RT-PCR)
pN1	Mikrometastasen oder Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten und/oder klinisch negative Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit Mikro- oder Makrometastasen in der Sentinel-lymphknotenbiopsie
pN2	Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten oder in der Bildgebung nachgewiesene Metastasen in den ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit pathologisch nachgewiesener axillärer Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen in 10 oder mehr axillären Lymphknoten oder in infraklavikulären Lymphknoten (Level III) oder in der Bildgebung nachgewiesene Metastasen in den ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei 1 oder mehr positiven axillären Lymphknoten der Level I und II oder Metastasen in 3 oder mehr axillären Lymphknoten und Mikro- oder Makrometastasen in der Sentinellymphknotenbiopsie von klinisch unauffälligen ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna oder Metastasen in den ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
M0	Keine Fernmetastasen (kein klinischer oder radiologischer Nachweis)
M1	Fernmetastasen festgestellt mittels klinischer und radiologischer Untersuchungen oder histologischem Nachweis von Metastasen > 0,2 mm
pTNM	Wie TNM-Klassifikation postoperativ/nach pathologischer Untersuchung
yTNM	Wie TNM-Klassifikation nach Behandlung
DCIS: Duktales Carcinoma in situ; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs; TNM: Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Metastasierung	

Tabelle 3-6: Stadieneinteilung der Union Internationale Contre le Cancer [2, 17]

Stadium		T-Status	N-Status	M-Status
Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I	A	T1 mic, T1	N0	M0
	B	T0, T1 mic, T1	N1 mic	M0
Stadium II	A	T0, T1 mic, T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	B	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadium III	A	T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
		T3	N1, N2	M0
	B	T4	N0, N1, N2	M0
	C	Alle T	N3	M0
Stadium IV		Alle T	Alle N	M1
TNM: Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Metastasierung				

Neben Tumorgröße, Anzahl und Ausmaß befallener Lymphknoten und dem Vorliegen von Fernmetastasen haben weitere Tumoreigenschaften Einfluss auf die Prognose. Sie werden im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung des Tumorgewebes erhoben und finden insbesondere bei der Auswahl einer geeigneten systemischen Therapie Berücksichtigung. Dazu gehören obligat das Tumorgrading, das eine Aussage über die Differenzierung der Tumorzellen liefert, der Nachweis von Hormonrezeptoren für Östrogen (ER) und Progesteron (PgR) sowie der Nachweis einer Überexpression des HER2-Rezeptors. [9, 17-19]

### Triple-negativer Brustkrebs (TNBC)

Die Arbeiten von Perou und Sørlie haben gezeigt, dass es distinkte molekulare Brustkrebssubtypen gibt, die sich in ihrem biologischen Verhalten eindeutig unterscheiden. [20, 21] Diese sogenannten intrinsischen Subtypen werden maßgeblich über den Hormonrezeptorstatus (ER und PgR) sowie den HER2-Status und die Expression von Ki-67 (Kiel 67; Marker für die Wachstumsfraktion einer Zellpopulation) determiniert. Identifiziert wurden sie über Genexpressionsanalysen. In der klinischen Praxis werden sie vereinfacht anhand immunhistochemischer Bestimmungen unterschieden. Danach werden unter dem Überbegriff „triple-negativer Brustkrebs“ Tumore mit negativem Hormonrezeptorstatus und HER2-Status zusammengefasst. [2, 22, 23]

Die ER- und PgR-Negativität ist gemäß deutscher S3-Leitlinie übereinstimmend mit ASCO/CAP (ASCO = American Society of Clinical Oncology; CAP = College of American Pathologists) über eine Immunreaktivität von < 1 % der Tumorzellkerne definiert. [2, 24] HER2-Negativität liegt vor, wenn die immunhistochemisch bestimmte HER2-Expression

einem Score  $\leq 2$  entspricht und auch mittels in-situ-Hybridisierung kein Nachweis einer Genamplifikation gefunden wurde. [2]

Das TNBC stellt eine stark heterogene Gruppe von Krebserkrankungen dar und macht ca. 15 % aller Brustkrebserkrankungen aus. [25, 26]

Patienten mit TNBC zeichnen sich im Vergleich zu anderen Brustkrebstypen durch ein jüngeres Erkrankungsalter aus. Das durchschnittliche Alter von Patienten mit TNBC ist mit 53,0 Jahren niedriger als das der restlichen Brustkrebs-Patienten mit 57,7 Jahren. [27] Es zeigen sich auch ethnische und genetische Einflüsse. Während bei Kaukasiern der Anteil von TNBC an den Gesamterkrankungsfällen an Brustkrebs bei 11 % lag, betrug er bei Afroamerikanern 23 %. [28] Bei ca. 20 % der Patienten mit TNBC treten BRCA1/BRCA2-Mutationen auf, wohingegen diese Mutationen unter allen Brustkrebspatienten nur bei ca. 5 % auftreten. [29]

TNBC ist eine sehr aggressive Form von Brustkrebs mit einer schlechteren Prognose und höheren Mortalitätsraten verglichen mit anderen Brustkrebssubtypen. [25, 27, 30] Im Vergleich zu anderen Formen des Brustkrebses ist neben einem höheren Anteil an G3-Tumoren (66 % vs. 28 %;  $p < 0,0001$ ) und einer größeren Tumorausdehnung (3,0 cm vs. 2,1 cm;  $p < 0,0001$ ,  $< 2$  cm: 36,5 % vs. 62,7 %;  $p < 0,0001$ ) auch eine häufigere Beteiligung der Lymphknoten bei Diagnose des TNBC zu beobachten (54,6 % vs. 45,6 %;  $p = 0,02$ ). [27, 28] Schon bei Patienten mit kleinen Tumoren ( $\leq 1$  cm) findet sich bei 55 % der Patienten mindestens ein befallener Lymphknoten. [27]

Im Vergleich zu Patienten mit anderen Brustkrebssubtypen haben Patienten mit TNBC ein 2,6-fach erhöhtes Risiko für eine Fernmetastasierung. [27] Die Fernmetastasen beim TNBC betreffen in erster Linie Lunge und Gehirn, weniger als bei anderen Brustkrebsarten die Knochen. [31] Insgesamt weisen 74 % der Patienten mit TNBC viszerale Metastasen auf. Dieser Anteil liegt bei HER2-positiven Patienten bei 81 %, beim ER-positiven Mammakarzinom bei 54 %. [32, 33] Metastasen treten beim TNBC mit einem Erkrankungsgipfel zwischen 1 und 3 Jahren auf. Liegen Fernmetastasen vor, tritt oft eine rasche und im Gegensatz zu anderen Brustkrebssubtypen frühere Progression ein (mittleres Intervall: 9 Monate vs. 20 Monate). [27]

Zudem können Patienten mit TNBC aufgrund der fehlenden Rezeptorausprägung nicht von einer endokrinen Therapie oder einer gegen HER2 gerichteten Therapie profitieren. Grundsätzlich besteht zwar eine hohe Chemotherapiesensitivität. Gleichwohl manifestiert sich die ungünstige Prognose der Patienten mit fortgeschrittenem TNBC final in einem deutlich schlechteren Gesamtüberleben verglichen mit dem der Patienten mit anderen Brustkrebssubtypen. Insbesondere in den höheren Stadien sind die Überlebensraten beträchtlich geringer (Abbildung 3-3). [34] Das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit TNBC im metastasierten Stadium mit einer Erstlinientherapie beträgt nur zwischen 10 und 19 Monaten. [35-41]

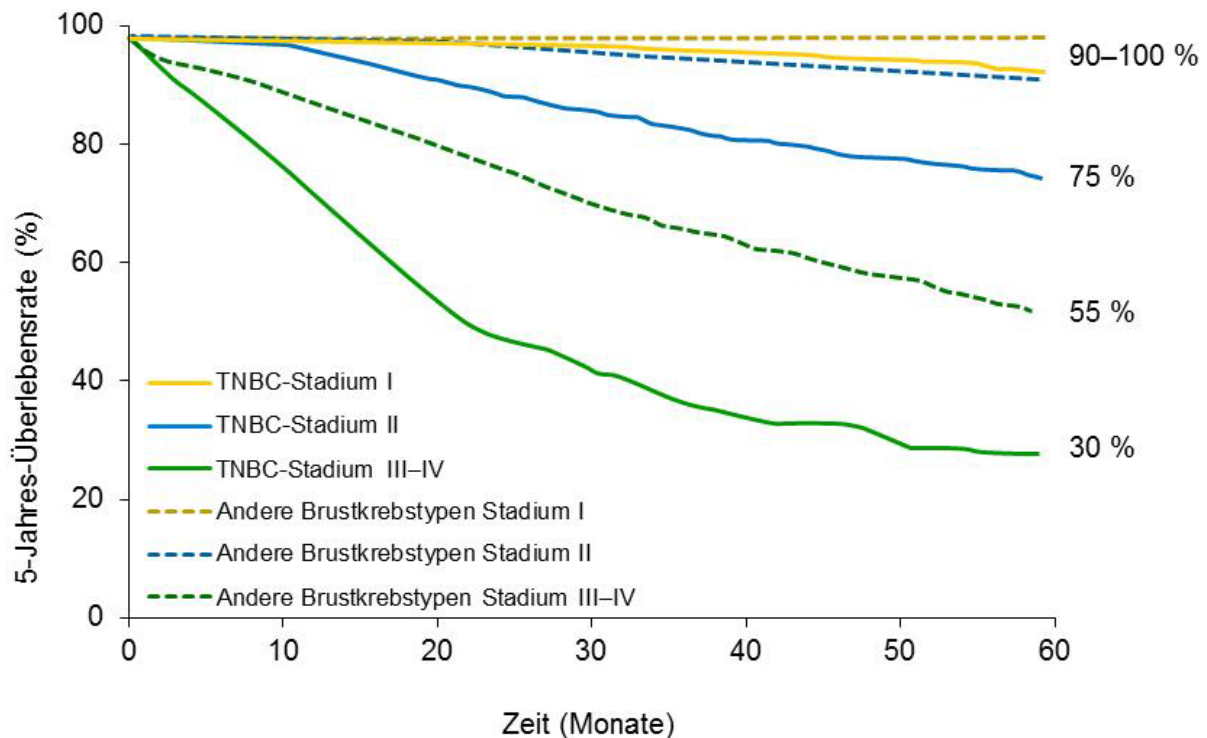


Abbildung 3-3: Stadienspezifische 5-Jahres-Überlebensraten beim TNBC im Vergleich zu anderen Brustkrebstypen [34]

TNBC: Triple-negativer Brustkrebs

### Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation im neuen Anwendungsgebiet von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. [42]

Die Patienten befinden sich in den UICC-Stadien IIIC und IV. Es ist somit keine kurative Behandlung mehr angezeigt, sondern es besteht die Indikation für eine palliative Therapie.

Zudem handelt es sich bei der Zielpopulation um Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen von  $\geq 1\%$  aufweisen. PD-L1 ist ein sogenannter Immun-Checkpoint, der die Funktion zytotoxischer T-Lymphozyten durch Bindung und Neutralisierung des Programmed Cell Death-Proteins 1 (PD-1) und des Proteins B7.1 auf der Oberfläche dieser und anderer Immunzellen unterbindet. Aufgrund der zentralen Funktion der T-Lymphozyten für die Elimination von Tumorzellen stellt die PD-L1-Expression im Tumor-Mikromilieu einen wichtigen evasiven Mechanismus dar, mit dem sich der Tumor der körpereigenen Immunabwehr entzieht. [43] PD-L1 ist daher ein vielversprechendes Target für die Tumorthherapie.

Eine Expression von PD-L1 wurde für zahlreiche Tumortypen beschrieben, darunter auch für TNBC. [44-47] Mit dem immunhistochemischen (IHC) Ventana-PD-L1-Assay, bei dem mit

dem Antikörper SP142 gefärbt wird, wurde in dieser Entität sowohl auf den Tumorzellen (TC = Tumor Cells) als auch auf den Immunzellen (IC = Immune Cells) im Mikromilieu eine Expression von PD-L1 gezeigt. [45, 48] Dabei zeigte sich, dass bei fast allen Patienten, die eine Expression auf den Tumorzellen aufwiesen, diese auch auf den Immunzellen nachweisbar war. [48, 49] Das TNBC weist eine relativ hohe Mutationslast auf und zählt zu den immunogenen Tumoren. [50] Aufgrund dieser Aspekte – eine hohe PD-L1-Expression sowie eine relativ hohe Immunogenität – stellt das TNBC ein vielversprechendes Ziel für eine zielgerichtete Immuntherapie mit einem PD-L1-Inhibitor wie Atezolizumab dar (Abschnitt 3.1 und Modul 2).

Eine Korrelation zwischen der Expression von PD-L1 auf Immunzellen im Tumormikromilieu und dem Tumoransprechen zeigte sich schon in der Phase-I-Studie bei Patienten mit TNBC und Atezolizumab als Monotherapie. Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  (IC1/2/3) aufwiesen, hatten häufiger ein objektives Tumoransprechen als Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $< 1\%$  (IC0) aufwiesen. [51]

Die Ergebnisse der Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130 bestätigen einen sehr deutlichen Einfluss des Vorhandenseins einer PD-L1-Expression auf die Wirksamkeit von Atezolizumab bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC und somit PD-L1 in dieser Indikation als prädiktiven Marker. Zudem zeigen die Ergebnisse, dass die Expression von PD-L1 für Patienten mit TNBC einen Marker für einen prognostisch ungünstigeren Krankheitsverlauf darstellt. [48]

Zurzeit sind verschiedene Testsysteme im wissenschaftlichen und/oder klinischen Einsatz als sogenannte Companion Diagnostics (obligate Voraussetzung für den Einsatz im Rahmen der Food and Drug Administration [FDA]-Zulassung) oder komplementäre Diagnostika, die unterschiedliche Zelltypen bewerten:

- Ventana SP142 bewertet IC
- Dako 28-8 bewertet TC
- Dako 22C3 bewertet TC/IC
- Dako 73-10 bewertet TC
- Ventana SP263 bewertet TC/IC

Aufgrund der voneinander unabhängigen Entwicklung dieser Assays und den Unterschieden in Bezug auf die verwendeten Antikörper und die Zellpopulation(en), auf denen die PD-L1-Expression bestimmt wird, sind die Ergebnisse zwischen den einzelnen Assays nicht übertragbar. Es wurden z.B. diskordante Befunde bei bis zu der Hälfte der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC = Non-Small Cell Lung Cancer) beschrieben. [52, 53] Es ist also möglich, dass für denselben Patienten in Abhängigkeit vom Testverfahren das Ausmaß der PD-L1-Expression unterschiedlich bewertet wird. [52, 54]

Auch für das TNBC wurde die Übereinstimmung verschiedener Testsysteme untersucht. In der PACT-Studie, die die analytische Konkordanz der Testsysteme Ventana SP142, Ventana SP263, Dako 28-8 sowie Dako 22C3 untersucht hat, zeigte sich mit Ausnahme des Ventana SP263 Antikörpers eine weitgehende Übereinstimmung der Färbeergebnisse auf den Immunzellen. [55] In weiteren Studien zeigte sich allerdings, dass für denselben Patienten in Abhängigkeit vom Testverfahren das Ausmaß der PD-L1-Expression unterschiedlich bewertet wurde. [56-58] Insgesamt ist eine Translation von Testergebnissen zwischen verschiedenen Assays somit nicht ohne Weiteres möglich. Mit dem Test Ventana SP142 wurden die Patienten identifiziert, die am meisten von einer Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel profitieren. [58]

Angaben zur Häufigkeit der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen, lassen sich daher jeweils nur in Bezug auf ein bestimmtes Testsystem machen. Da zu dieser Fragestellung auch keine Daten aus einer epidemiologischen Bevölkerungsstudie aus Deutschland vorliegen, werden für das vorliegende Dossier die Daten der auch für die Nutzenbewertung herangezogenen Zulassungsstudie IMpassion130 als Grundlage der Bestimmung der Größe der Zielpopulation verwendet (Abschnitt 3.2.4).

In der IMpassion130 wurde der Test Ventana SP142 prospektiv zum Nachweis von PD-L1 auf Immunzellen eingesetzt, sodass Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit auch nur in Bezug auf mit diesem Test identifizierten PD-L1 IC+ Patienten getroffen werden können. [44, 58] Hierbei fanden sich folgende Anteile hinsichtlich der PD-L1-Expression:

- PD-L1 IC- (IC0): 59,1 %
- PD-L1 IC+ (IC1/2/3): 40,9 %

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

TNBC umfasst eine Gruppe von Brustkrebskrankungen, die sich zum einen durch eine hochaggressive Biologie auszeichnen. Darüber hinaus kann man, anders als z.B. beim HER2-positiven Brustkrebs, die Prognose der betroffenen Patienten aufgrund ihrer Rezeptorausstattung nicht mit den für die Brustkrebstherapie bisher zur Verfügung stehenden zielgerichteten Behandlungsoptionen verbessern. [26, 29, 31]

Für die Patienten im hier vorliegenden Anwendungsgebiet von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel besteht die Indikation für eine palliative Therapie. Therapieentscheidungen

in der palliativen Situation sind das Ergebnis einer mitunter schwierigen Nutzen-Risikoabwägung der erwarteten Wirksamkeit zu den erwarteten Beeinträchtigungen der Lebensqualität der Patienten. Dabei kann die Lebensqualität der Patienten sowohl durch eine Progression der Tumorerkrankung und der damit verbundenen zunehmenden Tumorsymptomatik als auch durch unerwünschte Wirkungen einer bestimmten Therapie beeinträchtigt werden. Ziel der palliativen Therapie ist es daher, die Erkrankung über möglichst lange Zeit zu kontrollieren, tumorbedingte Symptome zu verhindern, die Progression der Erkrankung hinauszuzögern und eine Verlängerung der Überlebenszeit bei Erhalt der Lebensqualität zu erzielen. [2, 17]

Das mediane Überleben beim fortgeschrittenen TNBC ist heute viel kürzer als bei Patienten mit HER2-positiver und/oder Hormonrezeptor-positiver Erkrankung [34] und beträgt für Patienten mit einer Erstlinientherapie nur 10 bis 19 Monate. [35-40] Da es zur Behandlung von Patienten mit TNBC seit langer Zeit keine neuen Therapieoptionen gab, die einen Vorteil beim Gesamtüberleben zeigen konnten, haben sich die hohen Mortalitätsraten in den letzten Jahren kaum verändert. [2, 8, 17, 59, 60] Somit zeigt sich ein extrem großer therapeutischer Bedarf bei Patienten mit fortgeschrittenem TNBC.

### **Derzeitige Therapieoptionen**

Es gibt keine zugelassenen spezifischen Therapien für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen. Es stehen lediglich die für die Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses im Allgemeinen zugelassenen Wirkstoffe zur Verfügung, die individuell in Mono- oder Kombinationstherapien eingesetzt werden.

Mit Ausnahme des monoklonalen Antikörpers Bevacizumab beruht die antitumorale Wirkung der bisher zur Verfügung stehenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet auf einem Angriff auf die Teilungs- und konsekutiv die Lebensfähigkeit von Zellen. Der Effekt der zytostatischen Therapie ist dabei jedoch nicht auf Tumorzellen beschränkt, sondern betrifft alle sich teilenden Zellen, also auch gesundes Gewebe. Der monoklonale Antikörper Bevacizumab hingegen wirkt über die Hemmung der Neoangiogenese zwar zielgerichteter auf den Tumor, jedoch auch nicht TNBC-spezifisch. [2, 26, 60] Der seit kurzem zugelassene und zur Verfügung stehende Wirkstoff Olaparib ist ein Inhibitor der humanen PARP-Enzyme (PARP-1, PARP-2 und PARP-3), die zur effizienten Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen benötigt werden. Er wirkt spezifisch bei Patienten mit BRCA-mutiertem Tumor, jedoch ebenfalls nicht TNBC-spezifisch. [61, 62] Allerdings treten nur bei ca. 20 % der Patienten mit TNBC BRCA1/BRCA2-Mutationen auf. [29] Für Patienten mit fortgeschrittenem TNBC stellt daher in Ermangelung spezifischer Therapieoptionen die Chemotherapie noch immer den Therapiestandard dar. In nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlungen wird eine Behandlung mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen bevorzugt empfohlen. [2, 17, 59, 60]

Die derzeitig verfügbaren Therapieoptionen konnten bisher keinen deutlichen Vorteil beim Gesamtüberleben zeigen. Sie erreichen ein medianes Gesamtüberleben in der ersten

Therapielinie zwischen 10 und 19 Monaten. [35-40] Retrospektive bzw. Beobachtungsstudien aus Italien, Frankreich, Kanada und den USA zeigten ein Gesamtüberleben im Bereich zwischen 10 und 14,5 Monaten für Patienten mit metastasiertem TNBC. [35-38] Mit den Kombinationen aus nab-Paclitaxel und Carboplatin bzw. nab-Paclitaxel mit Gemcitabin wurde in der tnAcity-Studie bei Patienten mit metastasiertem TNBC in der 1. Therapielinie ein medianes Gesamtüberleben von 16,8 bzw. 12,1 Monaten erreicht. [40] Eine gepoolte Analyse dreier Studien mit Bevacizumab-basierten Therapien zeigte in der Subgruppe von Patienten mit metastasiertem TNBC für die Kombinationstherapie aus Chemotherapie (Taxan-, Anthrazyklin- oder Capecitabin-basiert) und Bevacizumab ein medianes Gesamtüberleben von 18,9 Monaten. [39]

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Atezolizumab**

TNBC zeichnet sich im Vergleich zu anderen Brustkrebssubtypen durch eine relativ hohe Mutationslast aus. Zudem weisen die Tumoren einer großen Gruppe von Patienten eine erhöhte PD-L1-Expression auf. Insgesamt bietet sich somit die Möglichkeit einer zielgerichteten Immuntherapie mit einem PD-L1-Inhibitor. [46, 50, 63]

Atezolizumab (Tecentriq®) ist ein monoklonaler Antikörper gegen PD-L1 und seit dem 26.08.2019 in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, zugelassen.

Atezolizumab schaltet einen Mechanismus ab, mit dem sich die Tumorzelle der körpereigenen Abwehr entzieht, und ermöglicht so dem Immunsystem, Tumorzellen wieder eliminieren zu können. Der Effekt wird durch die Therapie mit dem Taxan nab-Paclitaxel unterstützt, denn neben dem Angriff auf die Zellteilung führt die Taxantherapie zu einem Anstieg von T-Zellen und einer erhöhten Aktivierung von tumorinfiltrierenden Lymphozyten. Desweiteren ist bei einer Therapie mit nab-Paclitaxel im Gegensatz zu Paclitaxel und Docetaxel keine begleitende Kortikosteroidgabe, die die immunmodulatorische Wirkung von Atezolizumab kompromittieren könnte, erforderlich. [42, 64-68]

Die Kombination aus Immuntherapie und zytotoxischer Chemotherapie erreicht so eine synergistische, hocheffektive und spezifische Wirkung bei einer durch die PD-L1-Expression definierten Gruppe von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC, einer biologisch besonders aggressiven Form von Brustkrebs.

Die Kombination aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel ist die erste spezifische Therapieoption zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen. Das Therapieprinzip unterscheidet sich dabei grundlegend von denen bisheriger systemischer Therapien.

Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Patientenpopulation konnte in der Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130 gezeigt werden, dass die Kombination aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel in einer bisher noch nie erreichten Verlängerung des



Gesamtüberlebens von 7 Monaten gegenüber dem bisherigen Standard, einer Chemotherapie, resultiert. [69, 70]

Das mediane Gesamtüberleben betrug im Vergleichsarm mit nab-Paclitaxel 18 Monate. Obwohl es sich bei der hier untersuchten Patientenpopulation um eine prognostisch ungünstige Subgruppe unter den Patienten mit TNBC handelt, entspricht dies dem Gesamtüberleben von ca. 10 bis 19 Monaten, das mit den bisher bei der Behandlung des fortgeschrittenen TNBC eingesetzten Therapieoptionen erreicht wurde. [35-40]

Das unter Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel erreichte mediane Gesamtüberleben von insgesamt 25 Monaten liegt somit deutlich über dem bisher erreichten. Dabei wurde die Therapie insgesamt gut vertragen und führte nicht zu Einschränkungen in der Lebensqualität.

Basierend auf diesen Ergebnissen, und insbesondere getrieben durch die erhebliche klinische Relevanz des bisher noch nie erreichten deutlichen Vorteils beim Gesamtüberleben, stellt die Kombination aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel einen neuen therapeutischen Standard für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen, dar. Dies wird auch durch die rasche Aufnahme in die Therapieempfehlungen verschiedener Leitlinien bestätigt. [59, 60]

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Das Anwendungsgebiet von Atezolizumab ist im vorliegenden Dossier entsprechend der Zulassung wie folgt definiert:

„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.“ [42]

Bei Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC handelt es sich um Patienten, für die keine kurative Behandlung mehr angezeigt ist, sondern

eine palliative. [2] Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden daher Patienten der UICC-Stadien IIC und IV berücksichtigt. Dies entspricht den TNM-Stadien alle T, N3, M0 oder alle T, alle N, M1. [17] Diese Zuordnung wurde bereits in den Nutzenbewertungen von Palbociclib 2017 und 2018/19 beim Brustkrebs akzeptiert. [71-74]

Weiterhin umfasst das Anwendungsgebiet spezifisch die Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen. Dies wird ebenfalls für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation berücksichtigt.

### **Annahmen zur vereinfachten Darstellung für die nachfolgenden Abschnitte:**

Folgende grundsätzliche Vereinfachungen wurden für das Modell getroffen:

- Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten. Da aus altersspezifischen Inzidenzen deutlich wird, dass die Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit Brustkrebs vernachlässigbar gering ist, werden diese nicht herausgerechnet. [5, 75]
- Vom Anwendungsgebiet sind sowohl Frauen als auch Männer umfasst, weswegen für die Berechnung der Größe der Zielpopulation sowohl Frauen als auch Männer berücksichtigt werden. Männer erkranken allerdings sehr selten an Brustkrebs. Im Jahr 2014 wurden in Deutschland insgesamt 650 Neudiagnosen verzeichnet. [5] Da weniger als 1 % aller Brustkrebs-Neuerkrankungen Männer betreffen, werden beschreibende Angaben der männlichen Patienten zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität im Folgenden nicht detailliert beschrieben.
- Eine weitere Annahme bezieht sich auf die Testrate der PD-L1-Expression. Diese wird im vorliegenden Anwendungsgebiet auf 100 % gesetzt, da ein positives Testergebnis Voraussetzung für die Verordnung ist.
- Es wird davon ausgegangen, dass alle Patienten eine Erstlinientherapie erhalten.

Für Deutschland liegen keine epidemiologischen Daten explizit für Patienten mit fortgeschrittenem TNBC sowie für Patienten mit TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen, vor. Daher werden die Angaben zur Inzidenz, Prävalenz und zur Mortalität zunächst für alle Patienten mit Brustkrebs dargestellt. Für die sich anschließenden Berechnungen der Patienten in der Zielpopulation werden ergänzende Quellen und Annahmen herangezogen.

Allen Darstellungen und Berechnungen werden die jeweils aktuell verfügbaren Daten zugrunde gelegt.

### Prävalenz des Brustkrebses

Die Darstellung in Tabelle 3-7 beschreibt die 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2013-2014. Einzelne Stadien werden dabei nicht berücksichtigt. Gemäß der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) lag die 5-Jahres-Prävalenz für Brustkrebs (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose 5 Jahre oder weniger zurückliegt) in Deutschland Ende 2014 bei ca. 311.400 erkrankten Frauen (Stand: Dezember 2017). [5, 76]

Insgesamt wird bei Frauen von 2013 bis 2014 eine leichte Abnahme der 5-Jahres-Prävalenz beobachtet (Daten der letzten verfügbaren 2 Jahre).

Tabelle 3-7: Altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2013-2014. Robert Koch-Institut 2017 Datenbank Prävalenz [77]

Altersgruppen	2013		2014	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
0-44	9	23.831	76	23.256
45-54	198	61.026	217	61.333
55-64	393	74.363	391	73.069
65-74	795	81.170	765	76.679
75+	912	76.179	976	77.033
5-Jahres-Prävalenz	2.388	316.569	2.425	311.370

### Inzidenz des Brustkrebses

Das RKI verzeichnet ca. 69.220 Brustkrebsneuerkrankungen bei Frauen im Jahr 2014 (Tabelle 3-8). [5] Eine aktuelle Prognose des RKI geht für das Jahr 2018 von 71.900 Neuerkrankungen bei Frauen aus. [5]

Das mittlere Erkrankungsalter von Brustkrebspatienten lag im Jahr 2014 bei Frauen bei 64 Jahren (Tabelle 3-8). Die Altersgruppen ab 65 Jahren waren am stärksten von Brustkrebsneuerkrankungen betroffen. [75, 78]

Nach Einführung des Mammographie-Screenings zwischen 2005 und 2009 sind die Erkrankungsraten in Deutschland zunächst sprunghaft angestiegen und nach einem zwischenzeitlichen Gipfel seitdem leicht rückläufig. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass in der ersten Phase des Programms Tumoren früher entdeckt wurden. [5]

Tabelle 3-8: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50 für das Jahr 2014 [5]

<b>Neuerkrankung</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
Absolute Zahl	69.220	650
Mittleres Erkrankungsalter	64	71
Prognose für 2018 (absolute Zahl)	71.900 <sup>a</sup>	700
a: unter der Annahme gleichbleibender Erkrankungsraten für Frauen zwischen 50 und 74 Jahren ab 2014 ICD : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems		

### Mortalität bei Brustkrebs

Laut RKI ist der Brustkrebs mit 17,4 % aller Krebstodesursachen die mit Abstand häufigste Krebstodesursache bei Frauen. [5] Im Jahr 2016 verstarben 18.736 Personen an Brustkrebs (18.570 Frauen und 166 Männer). [4]

Das relative 5-Jahres-Überleben beträgt 88 % bei Frauen (Tabelle 3-9). Die Mortalitätsraten der Frauen sind in den letzten Dekaden leicht rückläufig. [5] Das Überleben der Patienten ist jedoch stark vom Stadium abhängig, in dem die Erkrankung diagnostiziert wird. [18]

Tabelle 3-9: Relatives Überleben, ICD-10 C50 für das Jahr 2014 [5]

<b>Überleben</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
Relatives 5-Jahres-Überleben	88 %	73 %
Relatives 10-Jahres-Überleben	82 %	69 %
ICD : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems		

**Modellierung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben“**

Für die Berechnung der Patientenzahl in der Zielpopulation sind keine Angaben verfügbar, die unmittelbar herangezogen werden können. Eine Darstellung der Patientenpopulation für die Jahre 2019 bis 2024 macht weiterhin eine Prognose notwendig. Zur Berechnung der Patientenzahlen wurde daher ein epidemiologisches Modell erstellt. Die Bewertung der möglichen Modellansätze ist wie folgt:

Prävalenzdaten eignen sich nicht, um die Zielpopulation abzuschätzen, da die Krebsregisterdaten in der Regel nur Informationen über die Erkrankung bei Diagnosestellung ohne Angaben über den Krankheitsverlauf enthalten. Sie umfassen daher vor allem auch Patienten in früheren Stadien oder vorbehandelte Patienten mit einer unbekanntem Anzahl an Therapielinien. Prävalenzdaten würden daher die relevante Patientenzahl überschätzen. Je länger die Patienten prävalent sind, desto unsicherer wird die Abschätzung der Veränderung in Therapielinien, Stadien oder Mutationen.

Krankheitsspezifische Mortalitätsraten eignen sich zur Schätzung von Zielpopulationen mit raschem und/oder aggressivem Krankheitsverlauf oder bei Patientenpopulationen mit nur noch geringer Restlebenszeit. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst die Erstlinientherapie eines Brustkrebssubtyps mit einem sehr aggressiven Krankheitsverlauf, weswegen sich krankheitsspezifische Mortalitätsraten prinzipiell zur Schätzung dieser Zielpopulation eignen.

Inzidenzraten eignen sich ebenfalls zur Schätzung von Zielpopulationen mit raschem und/oder aggressivem Krankheitsverlauf oder bei Patientenpopulationen mit nur noch geringer Restlebenszeit. Weiter eignen sich Inzidenzdaten dann zur Schätzung der Anzahl von Patienten mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung, wenn belastbare Daten zum Krankheitsverlauf von der Erstdiagnose bis zum metastasierten Stadium für Deutschland zur Verfügung stehen. Dieses war für das vorliegende Anwendungsgebiet der Fall.

Da die Todesursache nicht bei allen Patienten unmittelbar auf ihre Erkrankung zurückgeführt werden kann, weisen Mortalitätsdaten eine größere Unsicherheit bezüglich der Rückschlüsse auf die frühen Stadien der Erkrankung und der Therapielinie auf als Inzidenzraten. Zur Berechnung der Zielpopulation wurde daher ein epidemiologisches Modell auf Basis von Inzidenzdaten erstellt. [75]

Die Inzidenz vernachlässigt allerdings solche Patienten, die aus frühen Stadien im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung (Stadium IIIc) oder von Fernmetastasen (Stadium IV) erleiden. Um einer dadurch bedingten Unterschätzung der Populationsgröße entgegenzuwirken, werden die Anteile der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickelten, dazugerechnet. Mangels belastbarer Daten

werden die Patienten vernachlässigt, die einen Progress aus frühen Stadien ins Stadium IIIC erleiden.

Insgesamt werden somit alle Patienten für die Berechnung der Zielpopulation berücksichtigt, die erstmalig mit einem nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs (UICC-Stadium IIIC und IV) diagnostiziert werden, sowie alle Patienten, die aus früheren Stadien im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Fernmetastasen erleiden. Die aktuellen Inzidenzangaben für Brustkrebs reichen bis 2014. Eine Prognose wurde vom RKI nur bis zum Jahr 2018 erstellt. [5] Das epidemiologische Modell enthält deshalb auch noch eine 5-Jahres-Prognose der Brustkrebs-Neuerkrankungen bis 2024. [75]

Das epidemiologische Modell umfasst folgende Schritte (Abbildung 3-4):

- 1) Berechnung der Brustkrebs-Neuerkrankungen und der Prognose
- 2) Berechnung des Anteils der neu diagnostizierten Patienten mit Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium (UICC-Stadien IIIC und IV)
- 3) Berechnung des Anteils der Patienten mit Brustkrebs, die in einem frühen Stadium (UICC-Stadien I-IIIB) erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickelten
- 4a) Berechnung des Anteils der neu diagnostizierten Patienten mit TNBC im fortgeschrittenen Stadium (UICC-Stadien IIIC und IV)
- 4b) Berechnung des Anteils der Patienten mit TNBC, die in einem frühen Stadium (UICC-Stadien I-IIIB) erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickelten
- 5) Berechnung des Anteils der Patienten mit TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen

Im Folgenden wird aus allen Schritten der plausibelste Wert der Populationsgröße berechnet. Im Anschluss wird eine Unter- und Obergrenze dargestellt, um der Unsicherheit der gewählten Parameter Rechnung zu tragen. Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Für vorhergehende Schritte wurde mit präzisen Zahlen gerechnet. Abweichungen in den im Folgenden dargestellten Berechnungen bedingen sich daher durch Rundungen zum jeweiligem Zwischenschritt.

Eine detaillierte Beschreibung des Modells ist in Modul 5 dieses Dossiers enthalten. [75]

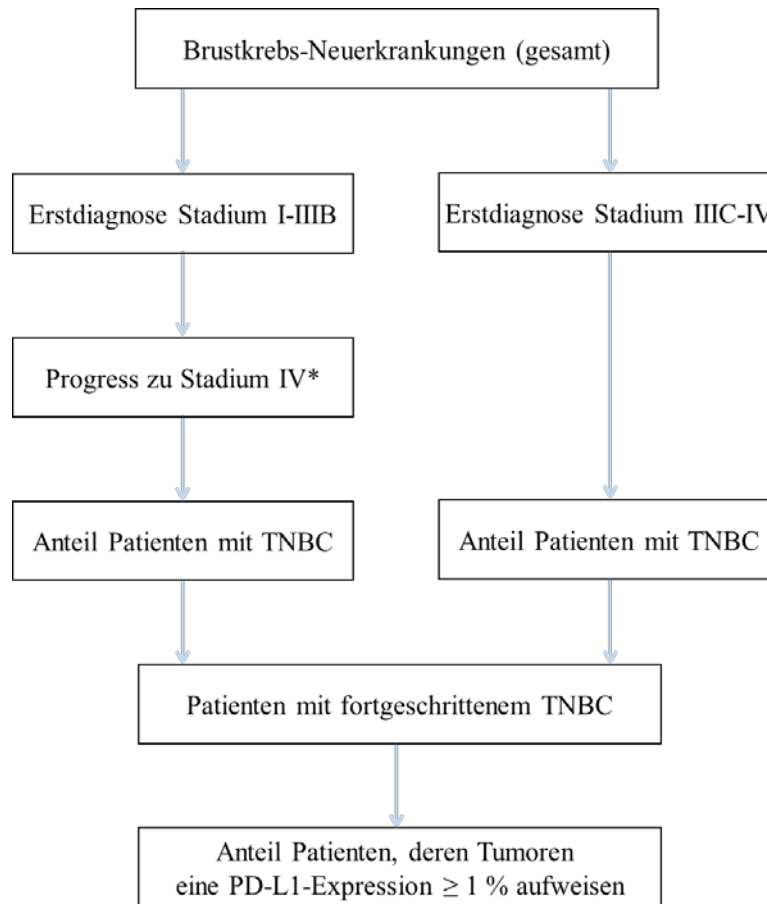


Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

\* Mangels belastbarer Daten werden die Patienten vernachlässigt, die einen Progress aus frühen Stadien ins Stadium III C erleiden.

PD-L1: Programmed Death Ligand 1; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs

### ***Ad (1) Berechnung der Brustkrebs-Neuerkrankungen und der Prognose***

Für die Bevölkerungszahlen bis 2017 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD (Bundesrepublik Deutschland) 1987 und DDR (Deutsche Demokratische Republik) 1990, ab 2011 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2018 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung auf Basis des Jahres 2015 verwendet (Variante G1-L1-W2015, berücksichtigt die aktuelle Zuwanderung in Deutschland). [79, 80]

Zunächst wurden anhand der vom RKI publizierten bundesweiten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten des Brustkrebses die Inzidenzraten für die Jahre 2015 bis 2024 prognostiziert. Bei dieser Prognose der Inzidenzrate wurde der Vorgehensweise des

RKI gefolgt. [5] Die altersgruppenspezifischen Inzidenzraten der 50- bis 74-jährigen Frauen vom Jahr 2014 wurden somit konstant fortgeschrieben. Damit soll der transiente Effekt der Einführung des Mammografie-Screenings für Patienten im Alter von 50 bis 69 Jahren nicht überproportional berücksichtigt werden. Die Inzidenzraten der verbleibenden Altersgruppen und alle Altersgruppen der Männer wurden anhand einer Joinpoint Regression Analyse mit Kalenderjahr als Prädiktor und Inzidenzrate als Zielvariable vorhergesagt. Als Basisdatensatz für diese Altersgruppen dienten die Inzidenzraten der Jahre 2004 bis 2014. [81]

Um die absoluten Neuerkrankungsfälle zu berechnen, wurden die (extrapolierten) Inzidenzraten mit den (extrapolierten) jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen multipliziert (Tabelle 3-12). [75]

Dies ergibt für das Jahr 2019 eine geschätzte Anzahl von 73.060 Neuerkrankungen des Brustkrebses in Deutschland (Tabelle 3-12).

***Ad (2) Berechnung des Anteils der neu diagnostizierten Patienten mit Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium (UICC-Stadien IIIC und IV)***

Eine Auswertung des Krebsregisters Bayern zeigt den detaillierten Anteil der UICC-Stadien 0-IV (inkl. IIIC) bei Erstdiagnose von 9.619 Patienten (exkl. Unbekannte) für das Jahr 2014. [82] Dieser Auswertung ist zu entnehmen, dass sich 11,2 % der Patienten bei Erstdiagnose in Stadium IIIC (3,2 %) oder in Stadium IV (7,9 %) befinden.

Für das Jahr 2019 werden somit  $8.165 (73.060 \cdot 0,112 = 8.165)$  Patienten mit einem nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs erstdiagnostiziert (Tabelle 3-12).

***Ad (3) Berechnung des Anteils der Patienten mit Brustkrebs, die in einem frühen Stadium (UICC-Stadien I-III B) erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickelten***

Gemäß obiger Auswertung der Stadienverteilung des Krebsregisters Bayern aus dem Jahr 2014 befinden sich 88,8 % der Patienten bei Erstdiagnose in Stadium I-III B. [82] Dies entspricht einer Anzahl von  $64.895 (73.060 \cdot 0,888 = 64.895)$ .

Ein nicht unerheblicher Anteil dieser Patienten, die in frühen UICC-Stadien mit einem kurativen Behandlungsansatz therapiert wurden, entwickelt nach einigen Jahren ein Rezidiv. Dabei sind Fernmetastasen häufiger als rein lokoregionäre Rezidive. Eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) mit insgesamt 42.072 Patienten im Zeitraum von 1998 bis 2016, die bei Primärdiagnose noch frei von Metastasen waren (M0), analysiert den Anteil der Patienten, die nach der Erstdiagnose eine Metastase entwickeln. [18] Demnach sind die Wahrscheinlichkeiten des Auftretens von Metastasen (M1) bei M0-Patienten mit der kumulativen Inzidenzfunktion nach 10 Jahren bei 17,9 %. Der Zeitraum von 10 Jahren für das erste Progressionsereignis „Metastase“ wurde gewählt, da die Leitlinien eine Nachsorgephase von mindestens 10 Jahren empfehlen. [2] Basierend auf der Berechnung der Anteile an Patienten in frühen Stadien multipliziert mit dem dazugehörigen Anteil an Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln, ergeben sich 11.616 Patienten



( $64.895 \cdot 0,179 = 11.616$ ) für das Jahr 2019, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln (Tabelle 3-12).

***Ad (4a) Berechnung des Anteils der neu diagnostizierten Patienten mit TNBC im fortgeschrittenen Stadium (UICC-Stadien IIIC und IV)***

Eine gesonderte Auswertung des TRM zum Überleben ab Metastasierung umfasste Daten von 2.274 Patienten mit primär metastasiertem Brustkrebs aus den Diagnosejahren 2002 bis 2015 (Stand 2017). [83] Dieser Analyse ist zu entnehmen, dass 8,7 % der Patienten (198) im primär metastasierten Stadium (M1) Patienten mit TNBC sind. [83] Mangels belastbarer Daten einer entsprechenden Angabe für Patienten im Stadium IIIC wird der Anteil von 8,7 % gleichermaßen auch für die Patienten im Stadium IIIC angewendet. Basierend auf 8.165 Patienten im Stadium IIIC und IV bei Erstdiagnose wird geschätzt, dass davon 710 ( $8.165 \cdot 0,087 = 710$ ) Patienten mit TNBC sind (Tabelle 3-12).

***Ad (4b) Berechnung des Anteils der Patienten mit TNBC, die in einem frühen Stadium (UICC-Stadien I-IIIB) erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickelten***

Weiter ist dieser Analyse ist zu entnehmen, dass von den Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung eine Fernmetastase entwickeln, 16,6 % (490) Patienten mit TNBC sind. [83] Basierend auf 11.616 Patienten mit Erstdiagnose im frühen Stadium I-IIIB, die im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln, wird geschätzt, dass davon 1.928 ( $11.616 \cdot 0,166 = 1.928$ ) Patienten mit TNBC sind.

Dies ergibt eine Gesamtanzahl von 2.639 ( $1.928 + 710 = 2.639$ ) Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC (Tabelle 3-12).

***Ad (5) Anteil der Patienten mit TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1$  % aufweisen***

Die Bestimmung der Patienten mit TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1$  % aufweisen, erfolgt über den immunhistologischen Nachweis der PD-L1-Expression auf den Immunzellen im Tumor-Mikromilieu. Der gemessene PD-L1-Status muss jedoch immer im Kontext mit dem verwendeten Testsystem bewertet werden. Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, sind zurzeit mehrere Tests auf PD-L1-Expression im wissenschaftlichen und/oder klinischen Einsatz. Da sie jedoch heterogen in Bezug auf die verwendeten Antikörper, Testplattformen und Cut-off-Werte sind, sind ihre Ergebnisse nicht ohne Weiteres übertragbar.

Zur Bestimmung der Verteilung des PD-L1-Status bei Patienten mit TNBC wurde eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Eine Suche nach epidemiologischen Studien ergab keine Treffer. Daher wurden die Daten der Zulassungsstudie IMpassion130 verwendet. [44, 69] Die Verteilung des PD-L1-Status war in den beiden Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen: 59,1 % wiesen eine PD-L1-Expression  $< 1$  % (entsprechend IC0) und 40,9 %  $\geq 1$  % (IC1/2/3) auf. Die demografischen Charakteristika waren zwischen den Populationen insgesamt vergleichbar. Daher wird

angenommen, dass jeweils 40,9 % der unter (4) berechneten Patientenpopulationen für eine Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel in Frage kommen. Damit ergibt sich für das Jahr 2019 eine Zielpopulation von 1.079 Patienten ( $2.639 \cdot 0,409 = 1.079$ , Tabelle 3-12).

### **Zusammenfassung des Berechnungsweges**

Die Berechnung der Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben“ erfolgte in mehreren Schritten:

Zuerst wurde die Inzidenz des Brustkrebses im Jahr 2019 ermittelt (73.060 Patienten). Danach wurde der Anteil der Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei Erstdiagnose berechnet ( $73.060 \cdot 0,112 = 8.165$  Patienten). 8,7 % (710 Patienten) davon sind Patienten mit TNBC. Aus 64.895 Patienten mit Brustkrebs, die in frühen Stadien erstdiagnostiziert werden, multipliziert mit dem dazugehörigen Anteil an Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln, ergeben sich 11.616 Patienten ( $64.895 \cdot 0,179 = 11.616$ ). 16,6 % (1.928 Patienten) davon sind Patienten mit TNBC. Daraus ergibt sich eine Gesamtanzahl von 2.639 Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC ( $710 + 1.928 = 2.639$ ). Von diesen Patienten weisen 40,9 % einen Tumor mit einer PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  auf ( $2.639 \cdot 0,409 = 1.079$ ).

Die Zielpopulation für Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst für das Jahr 2019 somit 1.079 Patienten (Tabelle 3-12).

### **Variation der Modellparameter – Berücksichtigung von Unsicherheiten in der Berechnung**

Für einige Modellparameter finden sich in der Literatur oder in Registern unterschiedliche Werte. Das Ergebnis der Modellrechnung ist daher mit Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden durch Modellszenarien, die eine Spannbreite für die Größe der Zielpopulation angeben, quantifiziert.

Für die Modellszenarien wurden folgende Parameter in der beschriebenen Weise variiert:

- Ad (2): Berechnung des Anteils der neu diagnostizierten Patienten mit Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium (UICC-Stadien III C und IV)

Wie oben beschrieben, enthält die angefragte Auswertung des Krebsregisters Bayern eine detaillierte Analyse der UICC-Stadien 0 bis IV (inkl. III C) bei Erstdiagnose von 9.619 Patienten für das Jahr 2014 (exkl. Unbekannte). [82] Lediglich bei 8,5 % der Patienten fehlen Angaben zum UICC-Stadium. Damit ist diese Quelle sehr belastbar. Das Krebsregister Bayern ist aber nicht repräsentativ für ganz Deutschland, weshalb weitere Landeskrebsregister geprüft wurden. Bei der Auswahl der im Modell berücksichtigten Register wurden Aktualität, Vollzähligkeit, DCO-Raten (DCO = Death Certificate Only),

die Unterteilung in Männer/Frauen und der Anteil an unbekanntem Histologien berücksichtigt. [18, 84-90] Aus dem Bericht des Landeskrebsregister Hessen aus dem Diagnosejahr 2011 ist zu entnehmen, dass sich 9,4 % bei Erstdiagnose im Stadium IIIC-IV befanden. [86] Das Landeskrebsregister Hessen weist im Vergleich zum Krebsregister Bayern jedoch eine deutlich höhere Anzahl an Unbekanntem auf und ist weniger aktuell. Daher wird dieser Wert lediglich als Untergrenze für den entsprechenden Parameter verwendet. Weitere epidemiologische Register, wie das Tumorregister München, das Gemeinsame Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR), das Krebsregister Schleswig-Holstein, das Bremer Krebsregister, das epidemiologische Krebsregister Niedersachsen, das Landeskrebsregister NRW und das Krebsregister Rheinland-Pfalz, zeigen oftmals keine vergleichbare Aktualität oder beinhalten keine detaillierten Angaben zu den UICC-Stadien (z.B. IIIC) oder nur Angaben zu T-Stadien. Eine Berücksichtigung des gesamten Stadiums III würde zu einer Überschätzung führen, da dann auch Patienten eingeschlossen würden, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind (UICC-Stadium IIIA und IIIB). Es wurden somit ausschließlich das Krebsregister Bayern und das Krebsregister Hessen berücksichtigt. Eine Obergrenze (OG) konnte aus Mangel anderer qualitativ hochwertiger, aktueller Quellen nicht gebildet werden.

- Ad (3) Berechnung des Anteils der Patienten mit Brustkrebs, die in einem frühen Stadium (UICC-Stadien I-IIIB) erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickelten

Als plausibelster Wert wurde die kumulative Inzidenz des Auftretens einer Progression in Form von Fernmetastasen (M1) über alle frühen Stadien hinweg (M0) nach 10 Jahren basierend auf einer Auswertung des TRM von 1998 bis 2016 mit insgesamt 42.072 Patienten verwendet. Diese beträgt 17,9 %. Betrachtet man das maximal verfügbare Follow-Up des TRM bezüglich der kumulativen Inzidenz des Auftretens einer Progression in Form von Fernmetastasen, so steigt der Anteil der Patienten mit Fernmetastasen nur geringfügig (21,1 % nach 15 Jahren). [18] Dieser Wert wird als Obergrenze verwendet. Mangels alternativer Quellen wird keine Untergrenze gebildet.

- Ad (4a und 4b): Berechnung des Anteils der Patienten mit TNBC im fortgeschrittenen Stadium (Neudiagnose in UICC-Stadien IIIC und IV und Progression aus frühen Stadien)

Eine von iOMEDICO durchgeführte Kohortenstudie aus Deutschland mit insgesamt 1.395 analysierten Brustkrebspatienten in Erstlinientherapie mit Datenschnitt im Jahr 2015 zeigt, dass ein Anteil von rund 14,2 % Patienten mit TNBC sind. [91] Diese Studie weist deutlich weniger Patienten auf als die Auswertung des TRM und zeigt nur Daten für die Erstlinientherapie; unabhängig davon, ob es sich um Patienten mit Neudiagnose in den fortgeschrittenen Stadien oder um Patienten mit Progression aus den frühen Stadien handelt. Diese Quelle wird daher als alternative Quelle verwendet.

- Ad (5) Anteil der Patienten mit TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1$  % aufweisen

Der plausibelste Wert des Anteils der Patienten mit TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1$  % aufweisen, wurde anhand des entsprechenden Anteils in der Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130 ermittelt. Es wird keine Unter-/Obergrenze gebildet aus Gründen von fehlender Evidenz weiterer Quellen, deren Ergebnisse ohne Weiteres untereinander übertragbar sind (Abschnitt 3.2.1). Die für die Berechnung der Zielpopulation herangezogenen Daten stammen somit aus einer klinischen Studie und nicht aus einer epidemiologischen Bevölkerungsstudie aus Deutschland, da eine solche für die vorliegende Fragestellung nicht verfügbar ist. Dieses Vorgehen ist durchaus mit Unsicherheiten in Bezug auf die Übertragbarkeit der Daten auf die Gesamtpopulation in Deutschland behaftet, stellt aber aufgrund des Mangels valider epidemiologischer Daten eine bestmögliche Annäherung für die Berechnung der Zielpopulation dar.

Zur Berechnung der geschätzten Unter- und Obergrenzen der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Zielpopulation wurden die Parameterwerte wie oben beschrieben variiert. In Tabelle 3-10 sind die Werte zusammenfassend dargestellt:

Tabelle 3-10: Unsicherheitsspanne der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Parameter	Punktschätzer (plausibelster Wert)	Alternative Annahmen	Kommentierung
Ad (1) Berechnung der Brustkrebs-Neuerkrankungen und der Prognose			
Inzidenz	73.060 im Jahr 2019	keine	Sowohl die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) als auch das RKI lieferten zum Zeitpunkt der Modellerstellung aktuelle Zahlen (bis 2014). Die Zahlen unterscheiden sich nur geringfügig.
Ad (2) Berechnung des Anteils der neu diagnostizierten Patienten mit Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium (UICC-Stadien IIIC und IV)			
Anteil UICC-Stadium IIIC und IV	11,2 % [82]	OG: keine UG: 9,4 % [86]	Das Krebsregister Bayern weist relativ hohe Patientenzahlen über einen aktuellen Diagnosezeitraum auf und wurde daher zur Ermittlung des plausibelsten Wertes verwendet. Mit den Anteilen zum Stadium IIIC und IV aus dem epidemiologischen Landeskrebsregister Hessen wurde eine Untergrenze gebildet.
Ad (3) Berechnung des Anteils der Patienten mit Brustkrebs, die in einem frühen Stadium (UICC-Stadien I-IIIB) erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickelten			
Anteil mit Entwicklung einer Fernmetastase	17,9 % [18]	OG: 21,1 % [18] UG: keine	Plausibelster Wert: Kumulative Inzidenz des Auftretens einer Progression in Form von Fernmetastasen (M1) über alle frühen Stadien hinweg (M0) nach 10 Jahren basierend auf einer Auswertung des TRM: 17,9 %.  OG: Maximal verfügbares Follow-Up des TRM bezüglich der kumulativen Inzidenz des Auftretens einer Progression in Form von Fernmetastasen: 21,1 % nach 15 Jahren.  UG: keine

Parameter	Punktschätzer (plausibelster Wert)	Alternative Annahmen	Kommentierung
Ad (4a): Berechnung des Anteils der neu diagnostizierten Patienten mit TNBC im fortgeschrittenen Stadium (UICC-Stadien IIIC und IV)			
Ad (4b): Berechnung des Anteils der Patienten mit TNBC, die in einem frühen Stadium (UICC-Stadien I-IIIb) erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickelten			
Anteil Patienten mit TNBC mit Erstdiagnose in UICC-Stadium IIIC und IV	8,7 % [83]	Anteil Patienten mit TNBC in Erstlinientherapie insgesamt: 14,2 % [91]	Das TRM weist hohe Patientenzahlen über einen sehr langen und aktuellen Zeitraum auf und wurde daher zur Ermittlung des plausibelsten Wertes verwendet. Eine deutsche Registeranalyse von iOMEDICO weist weniger Patientenzahlen auf und zeigt nur Daten für die Erstlinientherapie unabhängig davon, ob es Patienten mit Neudiagnose in den fortgeschrittenen Stadien sind oder Patienten mit Progression aus den frühen Stadien. Daher wird diese Quelle als alternative Quelle verwendet.
Anteil Patienten mit TNBC mit Fernmetastasen im Verlauf aus frühen Stadien	16,6 % [83]		
Ad (5): Anteil der Patienten mit TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1$ % aufweisen			
Anteil Patienten mit TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1$ % aufweisen	40,9 %	keine	Aufgrund fehlender Evidenz bzw. valider weiterer Quellen wird keine Unter-/Obergrenze gebildet. Die für die Berechnung der Zielpopulation herangezogenen Daten stammen aus einer klinischen Studie und nicht aus einer epidemiologischen Bevölkerungsstudie aus Deutschland, da eine solche für die vorliegende Fragestellung nicht verfügbar ist. Dies kann Unsicherheiten mit sich bringen in Bezug auf die Übertragbarkeit der Daten auf die Gesamtpopulation in Deutschland, stellt aber aufgrund des Mangels valider epidemiologischer Daten eine bestmögliche Annäherung für die Berechnung der Zielpopulation dar.
GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland; OG: Obergrenze; PD-L1: Programmed Death 1 Ligand 1; RKI: Robert Koch-Institut; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs; TRM: Tumor Register München; UG: Untergrenze; UICC: Union Internationale Contre le Cancer			

Tabelle 3-11: Resultierende Unsicherheitsspannen der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Schätzung	Resultierende Prognose der Zielpopulation 2019
Obergrenze	1.270
Punktschätzer (plausibelster Wert)	1.079
Untergrenze	1.049

Insgesamt ergibt sich für die Anzahl der erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, die im Jahr 2019 für eine Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel in Frage kommen, bei einem plausibelsten Wert von 1.079 Patienten eine Ober- bzw. Untergrenze von 1.270 bzw. 1.049 Patienten in Deutschland (Tabelle 3-11).

### Fazit

Die Gesamtpopulation der erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, beträgt für das Jahr 2019 1.079 Patienten (Tabelle 3-12). Diese Anzahl wurde für die Berechnung des Versorgungsanteils verwendet.

Die Angabe ist grundsätzlich belastbar, stellt in der Tendenz jedoch eine leichte Überschätzung dar, da (i) Kinder bei der Berechnung der Populationsgröße nicht ausgeschlossen wurden (ii) die Testrate der PD-L1-Expression auf 100 % gesetzt wurde und (iii) angenommen wurde, dass alle Patienten eine Erstlinientherapie erhalten. Mangels belastbarer Daten wurden in der Berechnung der Zielpopulation die Patienten vernachlässigt, die einen Progress aus frühen Stadien ins Stadium IIIC erleiden, was zu einer leichten Unterschätzung führen kann. Insgesamt stellt das Modell aber eine leichte Überschätzung dar.

Der existierenden Unsicherheit der verschiedenen Parameter im Modell wurde mit der Darstellung einer Spanne Rechnung getragen.

Tabelle 3-12: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2019 bis 2024 [18, 69, 75, 79, 80, 82, 83]

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023	2024
A) Deutsche Bevölkerung (in Tausend) <sup>a</sup>	83.399	83.450	83.443	83.423	83.393	83.352
B) Brustkrebs-Neuerkrankungen (ICD-10 C50) <sup>b</sup>	73.060	73.252	73.471	73.752	74.032	74.359
C) Inzidenz Erstdiagnose im Stadium IIIC und IV <sup>c</sup>	8.165	8.187	8.211	8.242	8.274	8.310
D) Anteil Patienten mit TNBC <sup>d</sup>	710	712	714	717	720	723
E) Inzidenz Erstdiagnose im frühen Stadium (I-IIIB) <sup>e</sup>	64.895	65.066	65.260	65.510	65.758	66.049
F) Anteil Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickelten <sup>f</sup>	11.616	11.647	11.682	11.726	11.771	11.823
G) Anteil Patienten mit TNBC <sup>d</sup>	1.928	1.933	1.939	1.947	1.954	1.963
H) Anteil Patienten mit fortgeschrittenem TNBC gesamt (D+G)	2.639	2.646	2.653	2.664	2.674	2.686
I) Anteil Patienten mit fortgeschrittenem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen <sup>g</sup>	1.079	1.082	1.086	1.090	1.094	1.099
Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. <sup>h</sup>	1.079 (1.049- 1.270)	1.082 (1.052- 1.273)	1.086 (1.055- 1.277)	1.090 (1.059- 1.282)	1.094 (1.063- 1.287)	1.099 (1.067- 1.292)



Jahr	2019	2020	2021	2022	2023	2024
<p>a: Für die Bevölkerungszahlen bis 2017 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2017 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2018 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung auf Basis des Jahres 2015 verwendet (Variante G1-L1-W2015, bedingt durch die aktuelle Zuwanderung in Deutschland). [79, 80]</p> <p>b: Die altersgruppenspezifischen Inzidenzraten der 50- bis 74-jährigen Frauen von 2014 wurden konstant fortgeschrieben. Die Inzidenzraten der verbleibenden Altersgruppen und alle Altersgruppen der Männer wurden anhand einer Joinpoint Regression Analyse mit Kalenderjahr als Prädiktor und Inzidenzrate als Kriterium vorhergesagt. Als Basisdatensatz dienten die Inzidenzraten der Jahre 2004 bis 2014. Um die absoluten Neuerkrankungsfälle zu berechnen, wurden die (extrapolierten) Inzidenzraten mit den (extrapolierten) jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen multipliziert. [75]</p> <p>c: Laut des Landesregister Bayern beträgt der Anteil der Brustkrebsneuerkrankungen in den UICC-Stadien IIIC bis IV 11,2 %. [82]</p> <p>d: Laut einer Auswertung des TRM beträgt bei den Patienten mit Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium der Anteil an Patienten mit TNBC 8,7 %. Bei den Patienten, die Fernmetastasen entwickelten, beträgt der Anteil an Patienten mit TNBC 16,6 %. [83]</p> <p>e: Laut dem Krebsregister Bayern beträgt der Anteil der Brustkrebsneuerkrankungen in den UICC-Stadien I-IIIb 88,8 %. [82]</p> <p>f: Laut einer Auswertung des TRM beträgt der Anteil an Patienten, die mit frühem Brustkrebs erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf Ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickelten, 17,9 %. [18]</p> <p>g: Laut Angaben aus der Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130 beträgt der Anteil fortgeschrittener Patienten mit TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression <math>\geq 1</math> % aufweisen, 40,9 %. [69]</p> <p>h: Zielpopulation: an dieser Stelle sind sämtliche Zahlen aufgerundet. Angegeben ist der plausibelste Wert sowie die geschätzte Unter-/Obergrenze in Klammern.</p> <p>Alle Rechenschritte wurden im Modell für jeden Zwischenschritt getrennt für Frauen und Männer durchgeführt, werden aber in dieser Tabelle bei jedem Zwischenschritt gerundet in Summe dargestellt. [75]</p> <p>ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs; TRM: Tumorregister München; UICC: Union Internationale Contre Le Cancer</p>						

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Auf Basis des oben beschriebenen Inzidenzmodells lässt sich die Entwicklung der Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet in Deutschland über die nächsten Jahre wie folgt schätzen (Tabelle 3-13):

Tabelle 3-13: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation für die Jahre 2019-2024 basierend auf Tabelle 3-12

2019	2020	2021	2022	2023	2024
1.079 (1.049-1.270)	1.082 (1.052-1.273)	1.086 (1.055-1.277)	1.090 (1.059-1.282)	1.094 (1.063-1.287)	1.099 (1.067-1.292)
Angegeben sind der Punktschätzer sowie die geschätzte Unter-/Obergrenze (in Klammern) der Zielpopulation.					

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel	1.079 (1.049-1.270)	943 (916-1.110)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Der Jahresdurchschnitt der GKV-Patienten von 2018 dividiert durch die Bevölkerungsvorausberechnung für 2018 ergibt einen Anteil von 87,4 % ( $72.781.399/83.289.000$ ). [79, 92]

Die Gültigkeit dieses Schätzers für den Anteil der GKV-Patienten in Deutschland wird auch für die Jahre nach 2018 angenommen.

Der plausibelste Wert an GKV-Patienten, die im Jahr 2019 für das vorliegende Anwendungsgebiet in Frage kommen, beträgt somit 943 Patienten ( $1.079 \cdot 0,874 = 943$ ) (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen, Prognose für 2019

		Anzahl Patienten
A	Brustkrebs-Neuerkrankungen	73.060
B	Neu diagnostizierte Patienten mit Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium (UICC-Stadien IIIC und IV) (11,2 % aus A)	8.165
C	Neu diagnostizierte Patienten mit Brustkrebs in frühen Stadien (UICC-Stadien I-IIIB) (88,8 % aus A)	64.895
D	Anteil Progression aus frühen Stadien zu Stadium IV (17,9 % aus C)	11.616
E	Anteil Patienten mit TNBC (B*8,7 % + D*16,6 %)	2.639
F	Anteil Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1$ % aufweisen: (E*40,9 %)	1.079
G	Anteil GKV-Patienten (F*87,4 %)	943
	<b>Zielpopulation: Erwachsene GKV-Patienten 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</b>	943
<p>Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Für vorhergehende Schritte wurde mit präzisen Zahlen gerechnet.  Quelle: Tabelle 3-12  GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs; UICC: Union Internationale Contre Le Cancer</p>		

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben	Beträchtlicher Zusatznutzen	943 (916-1.110)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden 943 erwachsene GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben“ in Frage kommen, ermittelt.

Um der Varianz hinsichtlich der verschiedenen Parameter Rechnung zu tragen, wird eine entsprechende Spanne von 916-1.110 Patienten für die Größe der Patientenpopulation angegeben.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

#### **Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2**

Zur Darstellung der Zielpopulation und des therapeutischen Bedarfs wurde die einschlägige Fachliteratur in Form von Lehrbüchern, Leitlinien sowie im Rahmen orientierender Recherchen in der Datenbank MEDLINE identifizierte Fachliteratur, Übersichtsarbeiten und Originalpublikationen herangezogen.

#### **Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3**

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden die Internetseiten der relevanten Institutionen (Deutsche Krebsgesellschaft [DKG], Robert Koch-Institut [RKI], Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG], Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA], Kassenärztliche Bundesvereinigung [KBV], Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland [GEKID], Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren [ADT] und Statistisches Bundesamt) herangezogen. Soweit diese Quellen keine verwertbaren Angaben lieferten, wurde mittels manueller Suche auf die Berichte der epidemiologischen Landeskrebsregister in Deutschland zurückgegriffen. Eines dieser Register wurde auch angeschrieben (Landeskrebsregister Bayern).

Zur Prävalenz wurden primär die Daten des RKI verwendet, da das RKI für die vorliegende Fragestellung die valideste und in der Berichterstattung differenzierteste Quelle für

Deutschland darstellt. Zur Brustkrebsinzidenz liefern sowohl das GEKID als auch das RKI die aktuellsten Zahlen zur Modellerstellung (bis 2014) bei gleicher Qualität.

Daten zur Mortalität wurden beim Statistischen Bundesamt Deutschland ermittelt. [4]

### **Epidemiologisches Modell**

Für die Bevölkerungszahlen bis 2017 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2017 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2018 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung auf Basis des Jahres 2015 verwendet (Variante G1-L1-W2015, bedingt durch die aktuelle Zuwanderung in Deutschland). [79, 80]

Angaben zum Anteil der Patienten im Stadium IIIC und IV und zum Anteil der Patienten mit TNBC daran wurden sowohl aus dem epidemiologischen Landeskrebsregister in Deutschland, dem Tumorregister München und aus der Literatur entnommen. Zur Identifizierung geeigneter Literatur zum Anteil der Patienten mit TNBC wurde zusätzlich eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt.

Der Anteil der Patienten mit TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen, wurde der Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130 entnommen. [69] Weiterhin wurde eine orientierende Literaturrecherche für Deutschland durchgeführt.

### **Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4 bis 3.2.5**

Auf Basis eines Inzidenzmodells mit mehreren Schritten wurde die Anzahl der GKV-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben“ ermittelt. [75]

Der Anteil der GKV-Patienten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen. [79, 92]

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Harbeck, N., Kiechle, M., Paepke, S., Schmalfeldt, B. Gynäkologische Tumoren: Mammakarzinom. S. 419-438. In: Pfeifer, B., Preiá, J., Unger, C., editors.: Onkologie integrativ: Konventionelle und komplementäre Therapie. Elsevier, Urban & Fischer. 2006.
2. 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: 18.09.2019]. 2019.
3. Ferzoco, R. M., Ruddy, K. J. The Epidemiology of Male Breast Cancer. Current oncology reports 2016; 18(1): 1.
4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Sterbefälle 2016, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung [online]. Stand: 02.2019. URL: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc\\_expr?p\\_aid=24245058&p\\_uid=gast&p\\_sprachkz=D&p\\_var=0&nummer=6&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_hlpnr=4&p\\_lfd\\_nr=2&p\\_sprache=D&p\\_news=N&p\\_jan\\_ein=J](http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc_expr?p_aid=24245058&p_uid=gast&p_sprachkz=D&p_var=0&nummer=6&p_indsp=&p_ityp=H&p_hlpnr=4&p_lfd_nr=2&p_sprache=D&p_news=N&p_jan_ein=J) [Zugriff: 11.06.2019]. 2019.
5. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Ausgabe [online]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?_blob=publicationFile) [Zugriff: 12.06.2019]. 2017.
6. Ellis, I. O., Schnitt, S. J., Sastre-Garau, X., Bussalotti, G., Tavassoli, F. A. Breast Carcinoma. In: Tavassoli, F. A., Devilee, P., editors.: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. WHO classification of tumours, Band 4. 2003: 13-14.
7. Gray, J. M., Rasanayagam, S., Engel, C., Rizzo, J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. Environmental health: a global access science source 2017; 16(1): 94.

8. 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.
9. Possinger, K., Schmid, P., Schmoll, H. J., Höffken, K., Kreienberg, J. et al. Tumoren der Mamma und gynäkologische Tumoren, Mammakarzinom der Frau. In: Schmoll, H. J., Höffken, K., Possinger, K., editors.: *Kompendium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie*. Springer. Berlin Heidelberg. 2006: 469-485.
10. Tumorzentrum München (TZM), Rühl, I. M., Artmann, I. A., Baumgärtner, A. K., Ditsch, M. et al. "Das hereditäre Mammakarzinom" (S.100-118) und Mayr, D., Sotlar, K., Högel, B., Permanetter, W. et al. "Pathologie des Mammakarzinoms" (S. 54-83). In: TZM, Janni, W., editors.: *Manual Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Zuckschwerdt Verlag. 2009.
11. van der Groep, P., van der Wall, E., van Diest, P. J. Pathology of hereditary breast cancer. *Cellular oncology (Dordrecht)* 2011; 34(2): 71-88.
12. Iwamitsu, Y., Shimoda, K., Abe, H., Tani, T., Okawa, M. et al. Anxiety, emotional suppression, and psychological distress before and after breast cancer diagnosis. *Psychosomatics* 2005; 46(1): 19-24.
13. Maxwell, J. R., Bugbee, M. E., Wellisch, D., Shalmon, A., Sayre, J. et al. Imaging-Guided Core Needle Biopsy of the Breast: Study of Psychological Outcomes. *The Breast Journal* 2000; 6(1): 53-61.
14. McDaniel, J. S., Musselman, D. L., Porter, M. R., Reed, D. A., Nemeroff, C. B. Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. *Archives of general psychiatry* 1995; 52(2): 89-99.
15. Golden-Kreutz, D. M., Andersen, B. L. Depressive symptoms after breast cancer surgery: relationships with global, cancer-related, and life event stress. *Psycho-Oncology* 2004; 13(3): 211-20.
16. Giuliano, A. E., Connolly, J. L., Edge, S. B., Mittendorf, E. A., Rugo, H. S. et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians* 2017; 67(4): 290-303.



17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. Stand: 01.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/pdf/index.pdf> [Zugriff: 22.05.2019]. 2018.
18. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen). Survival [online]. Stand: 08.2018. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f\\_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf) [Zugriff: 07.06.2019]. 2018.
19. Burstein, H. J. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. The New England journal of medicine 2005; 353(16): 1652-4.
20. Perou, C. M., Sørli, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S. et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000; 406: 747-752.
21. Sørli, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2001; 98(19): 10869-10874.
22. Curigliano, G., Burstein, H. J., Winer, E. P., Gnant, M., Dubsy, P. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2017; 28(8): 1700-1712.
23. Scholzen, T., Gerdes, J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. Journal of cellular physiology 2000; 182(3): 311-322.
24. Hammond, M. E., Hayes, D. F., Dowsett, M., Allred, D. C., Hagerty, K. L. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). Archives of pathology & laboratory medicine 2010; 134(7): e48-72.
25. 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.
26. Pal, S. K., Childs, B. H., Pegram, M. Triple negative breast cancer: unmet medical needs. Breast cancer research and treatment 2011; 125(3): 627-636.

27. 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.
28. Plasilova, M. L., Hayse, B., Killelea, B. K., Horowitz, N. R., Chagpar, A. B. et al. Features of triple-negative breast cancer: Analysis of 38,813 cases from the national cancer database. *Medicine* 2016; 95(35): e4614.
29. Sharma, P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *The oncologist* 2016; 21(9): 1050-62.
30. Lehmann, B. D., Bauer, J. A., Chen, X., Sanders, M. E., Chakravarthy, A. B. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *The Journal of clinical investigation* 2011; 121(7): 2750-67.
31. Anders, C. K., Abramson, V., Tan, T., Dent, R. The Evolution of Triple-Negative Breast Cancer: From Biology to Novel Therapeutics. American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting 2016; 35: 34-42.
32. Liedtke, C., Mazouni, C., Hess, K. R., André, F., Tordai, A. et al. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(8): 1275-1281.
33. Lin, N. U., Claus, E., Sohl, J., Razzak, A. R., Arnaout, A. et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer* 2008; 113(10): 2638-2645.
34. Bauer, K. R., Brown, M., Cress, R. D., Parise, C. A., Caggiano, V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype. *Cancer* 2007; 109(9): 1721-1728.
35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Rodler, E., Korde, L., Gralow, J. Current treatment options in triple negative breast cancer. *Breast Disease* 2010; 32(1-2): 99-122.
42. Roche Registration GmbH. Tecentriq® 840 mg: Fachinformation [online]. Stand: 09.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 09.09.2019]. 2019.
43. Iwai, Y., Ishida, M., Tanaka, Y., Okazaki, T., Honjo, T. et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002; 99(19): 12293-7.
44. Schmid, P., Adams, S., Rugo, H. S., Schneeweiss, A., Barrios, C. H. et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2018; 379(22): 2108-2121.

45. Herbst, R. S., Soria, J. C., Kowanetz, M., Fine, G. D., Hamid, O. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014; 515(7528): 563-7.
46. Mittendorf, E. A., Philips, A. V., Meric-Bernstam, F., Qiao, N., Wu, Y. et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer immunology research* 2014; 2(4): 361-70.
47. Nanda, R., Chow, L. Q., Dees, E. C., Berger, R., Gupta, S. et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34(21): 2460-7.
48. Emens, L. A., Loi, S., Rugo, H. S., Schneeweiss, A., Diéras, V. et al. IMpassion130: Efficacy in immune biomarker subgroups from the global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel in patients with treatment-naïve, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer, San Antonio Breast Cancer Symposium®. Stand: 12.2018. 2018.
49. Vennapusa, B., Baker, B., Kowanetz, M., Boone, J., Menzl, I. et al. Development of a PD-L1 Complementary Diagnostic Immunohistochemistry Assay (SP142) for Atezolizumab. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM/official publication of the Society for Applied Immunohistochemistry* 2019; 27(2): 92-100.
50. Zehir, A., Benayed, R., Shah, R. H., Syed, A., Middha, S. et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nature medicine* 2017; 23(6): 703-713.
51. Emens, L. A., Cruz, C., Eder, J. P., Braiteh, F., Chung, C. et al. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study. *JAMA Oncology* 2019; 5(1): 74-82.
52. Hirsch, F. R., McElhinny, A., Stanforth, D., Ranger-Moore, J., Jansson, M. et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2017; 12(2): 208-222.
53. Scheel, A. H., Dietel, M., Heukamp, L. C., Jöhrens, K., Kirchner, T. et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2016; 29(10): 1165-72.

54. Balar, A. V., Castellano, D., O'Donnell, P. H., Grivas, P., Vuky, J. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2017; 18(11): 1483-1492.
55. Noske, A., Ammann, J., Wagner, D.-C., Denkert, C., Lebeau, A. et al. Reproducibility and concordance of 4 clinically developed programmed death-ligand 1 (PD-L1) immunohistochemistry (IHC) assays in triple-negative breast cancer (TNBC). ESMO abstract. 2019.
56. Scott, M., Scorer, P., Barker, C., Al-Masri, H. Comparison of patient populations identified by different PD-L1 assays in triple-negative breast cancer (TNBC). *Annals of Oncology* 2019; 30(Supplement\_3).
57. Rimm, D. L., Han, G., Taube, J. M., Yi, E. S., Bridge, J. A. et al. Reanalysis of the NCCN PD-L1 companion diagnostic assay study for lung cancer in the context of PD-L1 expression findings in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research* 2019; 21(1): 72.
58. Rugo, H. S., Loi, S., Adams, S., Schmid, P., Schneeweiss, A. et al. Performance of PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays in unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): post-hoc analysis of IMpassion130. ESMO abstract. 2019.
59. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [online]. Stand: 18.03.2019. URL: [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2019.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf) [Zugriff: 11.06.2019]. 2019.
60. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 1.2019 [online]. Stand: 14.03.2019. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) [Zugriff: 12.06.2019]. 2019.
61. Arun, B., Akar, U., Gutierrez-Barrera, A. M., Hortobagyi, G. N., Ozpolat, B. The PARP inhibitor AZD2281 (Olaparib) induces autophagy/mitophagy in BRCA1 and BRCA2 mutant breast cancer cells. *International journal of oncology* 2015; 47(1): 262-8.
62. AstraZeneca AB. Lynparza® 100 mg/- 150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 04.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 22.05.2019]. 2019.
63. Sabatier, R., Finetti, P., Mamessier, E., Adelaide, J., Chaffanet, M. et al. Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer. *Oncotarget* 2015; 6(7): 5449-64.

64. Celgene Europe BV. Abraxane® 5 mg/ml: Fachinformation [online]. Stand: 07.2018. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2018.
65. Haemato Pharm AG. Paclitaxel HAEMATO: Fachinformation [online]. Stand: 03.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2013.
66. 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.
67. Giles, A. J., Hutchinson, M. N. D., Sonnemann, H. M., Jung, J., Fecci, P. E. et al. Dexamethasone-induced immunosuppression: mechanisms and implications for immunotherapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2018; 6(1): 51.
68. Kliniken Essen Mitte (KEM). Standards der systemischen Therapie 2019 bei gynäkologischen Tumoren inklusive des Mammakarzinoms - Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie Klinik für Senologie/Brustzentrum [online]. Stand: 02.2019. URL: [https://kem-med.com/wp-content/uploads/2019/02/Chemostandard\\_2019\\_komplett.pdf](https://kem-med.com/wp-content/uploads/2019/02/Chemostandard_2019_komplett.pdf) [Zugriff: 05.07.2019]. 2019.
69. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report WO29522 (IMpassion130): A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in combination with nab-paclitaxel compared with placebo with nab-paclitaxel for patients with previously untreated metastatic triple-negative breast cancer. Report No. 1085705, August 2018. Stand: 29.08.2018. 2018.
70. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Update Clinical Study Report – Study WO29522, (IMpassion130). A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in combination with nab-paclitaxel compared with placebo with nab-paclitaxel for patients with previously untreated metastatic triple-negative breast cancer. Second Interim Analysis of Overall Survival. Report No. 1092074, February 2019. Stand: 02.2019. 2019.
71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 491 Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. Stand: 02.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Palbociclib-D-264.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib-D-264.pdf) [Zugriff: 14.09.2018]. 2017.

72. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 701 Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) [online]. Stand: 20.12.2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2610/2018-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Palbociclib-D-395.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2610/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib-D-395.pdf) [Zugriff: 24.04.2019]. 2018.

73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib [online]. Stand: 18.05.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf) [Zugriff: 17.11.2017]. 2017.

74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf) [online]. Stand: 22.03.2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-395\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395_TrG.pdf) [Zugriff: 02.04.2019]. 2019.

75. Roche. Technische Beschreibung Epidemiologisches Modell Atezolizumab. 2019.

76. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [online]. Stand: 11.2016. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile) [Zugriff: 12.06.2019]. 2016.

77. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Brustdrüse (C50). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland [online]. Stand: 11.2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html) [Zugriff: 11.06.2019]. 2017.

78. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Brustdrüse (C50). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland [online]. Stand: 11.2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html) [Zugriff: 11.06.2019]. 2017.

79. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsentwicklung bis 2060 - Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierte Rechnung auf Basis 2015 [online]. Stand: 03.2017. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads->

Vorausberechnung/bevoelkerung-bundeslaender-2060-aktualisiert-5124207179004.pdf? blob=publicationFile&v=3 [Zugriff: 12.06.2019]. 2017.

80. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Bevölkerung 1990-2017. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus BRD 1987, DDR 1990 und Grundlage Zensus 2011) [online]. Stand: 9.2018. URL: <http://www.gbe-bund.de> [Zugriff: 11.06.2019]. 2018.

81. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Brustdrüse (C50). Inzidenz, rohe Rate in Deutschland [online]. Stand: 11.2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html) [Zugriff: 11.06.2019]. 2017.

82. Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern (BKB). Auswertung des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern, UICC Stadien bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms. Stand: 06.2018. 2018.

83. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen zum Mammakarzinom (C50): Überleben ab Metastasierung [online]. Stand: 07/2017. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C50f\\_07\\_20170724\\_abmet.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_07_20170724_abmet.pdf) [Zugriff: 14.09.2018]. 2017.

84. Gemeinsames Krebsregister (GKR) der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009-2012 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters - Jahresbericht - [online]. Stand: 09.2015. URL: <https://www.berlin.de/gkr/dienstleistungen/publikationen/jahresberichte/> [Zugriff: 12.06.2019]. 2015.

85. Krebsregister Schleswig-Holstein - Institut für Krebs epidemiologie e.V. Band 11 Krebs in Schleswig-Holstein. Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014 [online]. Stand: 03.2017. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/zahlen-und-fakten-zu-krebs-in-sh> [Zugriff: 17.09.2019]. 2017.

86. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2017 Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2013 [online]. Stand: 04.2017. URL: [https://soziales.hessen.de/sites/default/files/media/hsm/web\\_krebsbericht\\_2017\\_final.pdf](https://soziales.hessen.de/sites/default/files/media/hsm/web_krebsbericht_2017_final.pdf) [Zugriff: 07.06.2019]. 2017.

87. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2018/19 [online]. Stand: 11.2018. URL: <https://www.krebsregister->



[rlp.de/fileadmin/user\\_upload/dokumente/04\\_Ver%C3%B6ffentlichungen/Bericht\\_Krebsregister\\_RLP\\_2018.pdf](http://rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/Bericht_Krebsregister_RLP_2018.pdf) [Zugriff: 07.06.2019]. 2018.

88. Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz (BGV), Hamburgisches Krebsregister. Hamburger Krebsdokumentation 2013–2015. Hamburgisches Krebsregister [online]. Stand: 12.2017. URL: <https://www.hamburg.de/contentblob/10723820/46beb74068606da80db4eb019796f86f/data/krebsdokumentation-2013-bis-2015.pdf> [Zugriff: 07.06.2019]. 2017.

89. Epidemiologisches Krebsregister (EKR) Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg. Kurzbericht für die Jahre 2012/2013 [online]. Stand: 03.2017. URL: [http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister\\_BW\\_Jahresbericht\\_2012\\_2013.pdf](http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2012_2013.pdf) [Zugriff: 12.06.2019]. 2017.

90. Landeskrebsregister NRW gGmbH. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Jahresbericht 2017 [online]. Stand: 07.2018. URL: [https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user\\_upload/dokumente/veroeffentlichungen/jahresbericht\\_2017.pdf](https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/jahresbericht_2017.pdf) [Zugriff: 12.06.2019]. 2018.

91. Fietz, T., Tesch, H., Rauh, J., Boller, E., Kruggel, L. et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *The Breast : official journal of the European Society of Mastology* 2017; 34: 122-130.

92. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2018 [online]. Stand: 03.2019. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf) [Zugriff: 12.06.2019]. 2019.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-10 bis 3-50 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapien)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben**	In Zyklen: [1] <i>Atezolizumab:</i> 840 mg an Tag 1 und 15 von 28 Tagen <i>nab-Paclitaxel:</i> 100 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 8 und 15 von 28 Tagen	13 Zyklen à 28 Tage  13 Zyklen à 28 Tage	2 Tage je Zyklus  3 Tage je Zyklus
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
nab-Paclitaxel	**	In Zyklen: [2] 100 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 8 und 15 von 28 Tagen	13 Zyklen à 28 Tage	3 Tage je Zyklus
Paclitaxel (3-wöchentlich)	**	In Zyklen: [3] 175 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Paclitaxel (wöchentlich)	**	In Zyklen: [3] 80-90 mg/m <sup>2</sup> alle 7 Tage	52 Zyklen à 7 Tage	1 Tag je Zyklus
Paclitaxel + Bevacizumab	**	In Zyklen: [4, 5] <i>Paclitaxel:</i> 90 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 8 und 15 von 28 Tagen <i>Bevacizumab:</i> 10 mg/kg an Tag 1 und 15 von 28 Tagen	13 Zyklen à 28 Tage  13 Zyklen à 28 Tage	3 Tage je Zyklus  2 Tage je Zyklus
Gemcitabin + Paclitaxel	**	In Zyklen: [6] <i>Gemcitabin:</i> 1.250 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 und 8 von 21 Tagen	17 Zyklen à 21 Tage	2 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<i>Paclitaxel:</i> 175 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Docetaxel	**	In Zyklen: [7] 100 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Docetaxel + Capecitabin	**	In Zyklen: [8] <i>Docetaxel:</i> 75 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage  <i>Capecitabin:</i> 2-mal täglich 1.250 mg/m <sup>2</sup> die ersten 14 Tage, danach 7 Tage Pause	17 Zyklen à 21 Tage  17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus  14 Tage je Zyklus
Doxorubicin <sup>a</sup>	**	In Zyklen: [9] 50-80 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage; kumulative maximale Dosis: 550 mg/m <sup>2</sup>	maximale Zyklusanzahl: 6-11 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Doxorubicin + Cyclophosphamid	**	In Zyklen: [9, 10] <i>Doxorubicin:</i> 60 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage; kumulative maximale Dosis: 550 mg/m <sup>2</sup>	maximale Zyklusanzahl: 9 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
		<i>Cyclophosphamid:</i> 600 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	9 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Doxorubicin + Docetaxel	**	In Zyklen: [9, 10] <i>Doxorubicin:</i> 50 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage; kumulative maximale Dosis: 550 mg/m <sup>2</sup>	maximale Zyklusanzahl: 11 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
		<i>Docetaxel:</i> 75 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Doxorubicin + Paclitaxel	**	In Zyklen: [11] <i>Doxorubicin:</i> 50 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage; kumulative maximale Dosis: 550 mg/m <sup>2</sup>	maximale Zyklusanzahl: 11 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
		<i>Paclitaxel:</i> 220 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
		In Zyklen: [12] <i>Doxorubicin:</i> 60 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage; kumulative maximale Dosis 550 mg/m <sup>2</sup>  <i>Paclitaxel:</i> 175 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	maximale Zyklusanzahl: 9 Zyklen à 21 Tage  17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus  1 Tag je Zyklus
Caelyx <sup>®</sup> (pegyliertes, liposomales Doxorubicin)	**	In Zyklen: [13] 50 mg/m <sup>2</sup> alle 28 Tage	13 Zyklen à 28 Tage	1 Tag je Zyklus
Myocet <sup>®</sup> (liposomales Doxorubicin) + Cyclophosphamid	**	In Zyklen: [14] <i>Myocet<sup>®</sup>:</i> 60-75 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
		<i>Cyclophosphamid:</i> 600 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Epirubicin (dosisintensivierte Behandlung)	**	In Zyklen: [15] 135 mg/m <sup>2</sup> alle 21 oder 28 Tage; kumulative maximale Dosis: 1.000 mg/m <sup>2</sup>	7 Zyklen à 21 Tage bzw. à 28 Tage	1 Tag je Zyklus
Epirubicin (konventionelle Dosierung)	**	In Zyklen: [15] 60-90 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage; kumulative maximale Dosis: 1.000 mg/m <sup>2</sup>	11-16 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Epirubicin + Cyclophosphamid	**	In Zyklen: [10, 15] <i>Epirubicin:</i> 60-75 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage; kumulative maximale Dosis: 1.000 mg/m <sup>2</sup>  <i>Cyclophosphamid:</i> 600 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	13-16 Zyklen à 21 Tage  13-16 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus  1 Tag je Zyklus
Epirubicin + Docetaxel	**	In Zyklen: [10, 15] <i>Epirubicin:</i> 75 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage; kumulative maximale Dosis: 1.000 mg/m <sup>2</sup>  <i>Docetaxel:</i> 75 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	13 Zyklen à 21 Tage  17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus  1 Tag je Zyklus
Epirubicin + Paclitaxel	**	In Zyklen: [10, 15] <i>Epirubicin:</i> 60 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage; kumulative maximale Dosis: 1.000 mg/m <sup>2</sup>  <i>Paclitaxel:</i> 175 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	16 Zyklen à 21 Tage  17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus  1 Tag je Zyklus
Mitoxantron	**	In Zyklen: [16] 14 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage;	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

Alle Angaben in m<sup>2</sup> bzw. mg/m<sup>2</sup> beziehen sich auf die Körperoberfläche (KOF).

a: Die Angaben in den Fachinformationen für Doxorubicin unterscheiden sich zwischen einigen pharmazeutischen Unternehmen. Für den Behandlungsmodus und die Anzahl an Behandlungen wurde die Fachinformation der Firma Bendalis herangezogen, um die größtmögliche Dosisspanne abzubilden. [9]

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

KOF: Körperoberfläche; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die in Tabelle 3-3 angegebenen Behandlungsmodi werden auf Grundlage der jeweiligen Fachinformation (sofern vorhanden gemäß dem spezifischen Abschnitt für lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs) dargestellt. [1, 5-9, 11, 13-16] Für nab-Paclitaxel wurde der in der für die Nutzenbewertung relevanten Studie IMpassion130 eingesetzte Behandlungsmodus herangezogen. [2]

Für folgende Kombinationstherapien wurden die Behandlungsmodi anhand der aktuellen Therapieempfehlungen aus der deutschen S3-Leitlinie dargestellt, da in den jeweiligen Fachinformationen keine Angaben zu den Kombinationstherapien enthalten sind: [10]

- Doxorubicin + Cyclophosphamid
- Doxorubicin + Docetaxel
- Epirubicin + Cyclophosphamid
- Epirubicin + Docetaxel
- Epirubicin + Paclitaxel

Sofern in der S3-Leitlinie keine Dosierungsempfehlungen für die jeweiligen Kombinationstherapien oder alternativen Dosierungen enthalten waren, wurden die Behandlungsmodi anhand der Therapieprotokolle aus der DGHO-Leitlinie für das Mammakarzinom dargestellt: [17]

- Paclitaxel (3-wöchentlich) [3]
- Paclitaxel (wöchentlich) [3]
- Paclitaxel mit Bevacizumab [4]
- Doxorubicin mit Paclitaxel (alternative Dosierung) [12]

Für die Kombinationstherapie aus Doxorubicin mit Paclitaxel wurde neben der Dosierungsempfehlung aus der Fachinformation für Paclitaxel eine alternative Dosierung gemäß Therapieprotokoll aus der DGHO-Leitlinie angegeben. [11, 12, 17]

Für die Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin sind in den jeweiligen Fachinformationen kumulative maximale Dosen genannt. Dementsprechend wurde die Behandlungsdauer auf diese kumulative maximale Dosis limitiert. Beim Vorliegen einer Spanne für die kumulative maximale Dosis wurde mit der maximalen Dosis gerechnet. [9, 15] Die vorherigen (neo)adjuvanten Anthrazyklintherapien wurden dabei nicht berücksichtigt.

- Kumulative maximale Dosis für Doxorubicin: 550 mg/m<sup>2</sup>
- Kumulative maximale Dosis für Epirubicin: 1.000 mg/m<sup>2</sup>

Die anderen Wirkstoffe werden bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten verabreicht. Gemäß den Vorgaben des G-BA wurde die Behandlungsdauer jeweils rechnerisch auf ein Jahr normiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben**	In Zyklen: [1] <i>Atezolizumab:</i> 840 mg an Tag 1 und 15 von 28 Tagen	26
		<i>nab-Paclitaxel:</i> 100 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 8 und 15 von 28 Tagen	39
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
nab-Paclitaxel	**	In Zyklen: [2] 100 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 8 und 15 von 28 Tagen	39
Paclitaxel (3-wöchentlich)	**	In Zyklen: [3] 175 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	17
Paclitaxel (wöchentlich)	**	In Zyklen: [3] 80-90 mg/m <sup>2</sup> alle 7 Tage	52
Paclitaxel + Bevacizumab	**	In Zyklen: [4, 5] <i>Paclitaxel:</i> 90 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 8 und 15 von 28 Tagen	39
		<i>Bevacizumab:</i> 10 mg/kg an Tag 1 und 15 von 28 Tagen	26



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Gemcitabin + Paclitaxel	**	In Zyklen: [6] <i>Gemcitabin:</i> 1.250 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 und 8 von 21 Tagen	34
		<i>Paclitaxel:</i> 175 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	17
Docetaxel	**	In Zyklen: [7] 100 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	17
Docetaxel + Capecitabin	**	In Zyklen: [8] <i>Docetaxel:</i> 75 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	17
		<i>Capecitabin:</i> 2-mal täglich 1.250 mg/m <sup>2</sup> die ersten 14 Tage, danach 7 Tage Pause	238
Doxorubicin <sup>a</sup>	**	In Zyklen: [9] 50-80 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage; kumulative maximale Dosis: 550 mg/m <sup>2</sup>	6-11
Doxorubicin + Cyclophosphamid	**	In Zyklen: [9, 10] <i>Doxorubicin:</i> 60 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage; kumulative maximale Dosis: 550 mg/m <sup>2</sup>	9
		<i>Cyclophosphamid:</i> 600 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	9
Doxorubicin + Docetaxel	**	In Zyklen: [9, 10] <i>Doxorubicin:</i> 50 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage; kumulative maximale Dosis: 550 mg/m <sup>2</sup>	11
		<i>Docetaxel:</i> 75 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Doxorubicin + Paclitaxel	**	In Zyklen: [11] <i>Doxorubicin:</i> 50 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage; kumulative maximale Dosis: 550 mg/m <sup>2</sup>  <i>Paclitaxel:</i> 220 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	11          17
		In Zyklen: [12] <i>Doxorubicin:</i> 60 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage; kumulative maximale Dosis 550 mg/m <sup>2</sup>  <i>Paclitaxel:</i> 175 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	9          17
		In Zyklen: [13] 50 mg/m <sup>2</sup> alle 28 Tage	13
Myocet® + Cyclophosphamid	**	In Zyklen: [14] <i>Myocet®:</i> 60-75 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage  <i>Cyclophosphamid:</i> 600 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	17          17
		In Zyklen: [15] 135 mg/m <sup>2</sup> alle 21 oder 28 Tage; kumulative maximale Dosis: 1.000 mg/m <sup>2</sup>	7
Epirubicin (konventionelle Dosierung)	**	In Zyklen: [15] 60-90 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage; kumulative maximale Dosis: 1.000 mg/m <sup>2</sup>	11-16
Epirubicin + Cyclophosphamid	**	In Zyklen: [10, 15] <i>Epirubicin:</i> 60-75 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage; kumulative maximale Dosis: 1.000 mg/m <sup>2</sup>  <i>Cyclophosphamid:</i> 600 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	13-16          13-16

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Epirubicin + Docetaxel	**	In Zyklen: [10, 15] <i>Epirubicin:</i> 75 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage; kumulative maximale Dosis: 1.000 mg/m <sup>2</sup> <i>Docetaxel:</i> 75 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	13         17
Epirubicin + Paclitaxel	**	In Zyklen: [10, 15] <i>Epirubicin:</i> 60 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage; kumulative maximale Dosis: 1.000 mg/m <sup>2</sup> <i>Paclitaxel:</i> 175 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage	16         17
Mitoxantron	**	In Zyklen: [16] 14 mg/m <sup>2</sup> alle 21 Tage;	17
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle Angaben in m<sup>2</sup> bzw. mg/m<sup>2</sup> beziehen sich auf die Körperoberfläche (KOF).</p> <p>a: Die Angaben in den Fachinformationen für Doxorubicin unterscheiden sich zwischen einigen pharmazeutischen Unternehmern. Für den Behandlungsmodus und die Anzahl an Behandlungen wurde die Fachinformation der Firma Bendalis herangezogen, um die größtmögliche Dosisspanne abzubilden. [9]</p> <p>**Erwachsene Patienten 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</p> <p>KOF: Körperoberfläche; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs</p>			

Die Berechnung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr in Tabelle 3-18 basiert auf den Angaben der jeweiligen Fachinformationen und/oder den empfohlenen Dosierungen bzw. Therapieprotokollen aus der S3-Leitlinie sowie aus der DGHO-Leitlinie.

Für Doxorubicin und Epirubicin gibt es laut der Fachinformation eine kumulative maximale Dosis, wodurch die Therapiedauer limitiert ist. Für die anderen Wirkstoffe wird keine kumulative maximale Dosis angegeben. Diese werden bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten verabreicht. Gemäß den Vorgaben des G-BA wurde die Behandlungsdauer jeweils rechnerisch auf ein Jahr normiert.

Die Anzahl der Behandlungstage pro Patient wurde wie folgt berechnet:

- Atezolizumab + nab-Paclitaxel: In einem 28-Tage-Zyklus wird Atezolizumab an Tag 1 und 15 verabreicht, während nab-Paclitaxel jeweils an Tag 1, 8 und 15 verabreicht wird. Entsprechend ergeben sich für Atezolizumab 26 Behandlungstage und für nab-Paclitaxel 39 Behandlungstage pro Jahr. [1]
- nab-Paclitaxel: In einem 28-Tage-Zyklus wird nab-Paclitaxel an Tag 1, 8 und 15 verabreicht. Dies entspricht 39 Behandlungstagen pro Jahr. [2]
- Paclitaxel (3-wöchentlich bzw. wöchentlich): Je nach Dosierung wird Paclitaxel jeweils am ersten Tag eines 21-Tage-Zyklus oder am ersten Tag eines 7-Tage-Zyklus verabreicht. Daraus ergeben sich 17 bzw. 52 Behandlungstage pro Jahr. [3]
- Paclitaxel + Bevacizumab: In einem 28-Tage-Zyklus wird Paclitaxel in der Kombinationstherapie mit Bevacizumab an Tag 1, 8 und 15 gegeben. [4, 5] Bei 13 Behandlungszyklen ergeben sich 39 Behandlungstage pro Jahr für Paclitaxel. Bevacizumab wird in diesem Zyklus 2-mal appliziert, sodass sich 26 Behandlungstage pro Jahr ergeben.
- Gemcitabin + Paclitaxel: In einem 21-Tage-Zyklus wird Gemcitabin an Tag 1 und 8 verabreicht, während Paclitaxel nur an Tag 1 verabreicht wird. Entsprechend ergeben sich bei 17 Zyklen pro Jahr für Gemcitabin 34 Behandlungstage und für Paclitaxel 17 Behandlungstage. [6]
- Docetaxel: In der Monotherapie wird Docetaxel am ersten Tag eines 21-Tage-Zyklus verabreicht. Dies entspricht jährlich 17 Behandlungstagen. [7]
- Docetaxel + Capecitabin: Docetaxel und Capecitabin werden in einem 21-Tage-Zyklus gegeben. Dabei wird Docetaxel am ersten Tag eines Zyklus verabreicht und Capecitabin an den ersten 14 Tagen eines Zyklus eingenommen. Dies entspricht jährlich 17 Behandlungstagen für Docetaxel und 238 Behandlungstagen für Capecitabin. [8]
- Doxorubicin: Aufgrund der Kardiotoxizität von Doxorubicin ist eine kumulative maximale Dosis (obere Grenze:  $550 \text{ mg/m}^2$ ) in der Fachinformation angegeben. [9] Je nach Einzeldosis ( $50\text{-}80 \text{ mg/m}^2$ ) sind maximal zwischen 6-11 Behandlungszyklen eines 21-Tage-Zyklus möglich. Für die Einzeldosis  $80 \text{ mg/m}^2$  ergibt sich ein exakter Wert von 6,875 Zyklen. Da die maximale kumulative Dosis jedoch nicht überschritten werden sollte, wurde auf 6 Behandlungszyklen abgerundet. Doxorubicin wird einmal pro Zyklus verabreicht, was 6-11 Behandlungstagen entspricht.

- Doxorubicin + Cyclophosphamid: Aufgrund der Kardiotoxizität von Doxorubicin ist eine kumulative maximale Dosis (obere Grenze:  $550 \text{ mg/m}^2$ ) in der Fachinformation angegeben. [9] In der Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid wird Doxorubicin mit  $60 \text{ mg/m}^2$  dosiert, was 9 Behandlungszyklen à 21 Tage ergibt. [10] Doxorubicin wird einmal pro Zyklus verabreicht, dies ergibt 9 Behandlungstage. Cyclophosphamid wird gemäß Fachinformation nicht in der Monotherapie angewendet und entsprechend wird die Applikation von Cyclophosphamid nach Erreichen der kumulativen maximalen Dosis von Doxorubicin ebenfalls beendet. Es ergeben sich somit auch 9 Behandlungstage. [18]
- Doxorubicin + Docetaxel: Aufgrund der Kardiotoxizität von Doxorubicin ist eine kumulative maximale Dosis (obere Grenze:  $550 \text{ mg/m}^2$ ) in der Fachinformation vorgeschrieben. [9] In der Kombinationstherapie mit Docetaxel wird Doxorubicin mit  $50 \text{ mg/m}^2$  dosiert, was 11 Behandlungszyklen à 21 Tage ergibt. [10] Bei einer einmaligen Verabreichung pro Zyklus ergeben sich 11 Behandlungstage. Docetaxel wird auch in der Monotherapie angewendet und kann daher nach Beendigung der Doxorubicin-Therapie weiter verabreicht werden. Somit ergeben sich bei einem 21-Tage-Zyklus 17 Behandlungstage im Jahr.
- Doxorubicin + Paclitaxel: Aufgrund der Kardiotoxizität von Doxorubicin ist eine kumulative maximale Dosis (obere Grenze:  $550 \text{ mg/m}^2$ ) in der Fachinformation angegeben. [9] In der Kombinationstherapie mit Paclitaxel wird Doxorubicin mit  $50 \text{ mg/m}^2$  dosiert, woraus 11 Behandlungszyklen bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen resultieren. [11] Bei einer einmaligen Verabreichung pro Zyklus ergeben sich 11 Behandlungstage für Doxorubicin. Paclitaxel wird auch in der Monotherapie angewendet und kann nach Beendigung der Doxorubicin-Therapie weiter verabreicht werden. Somit ergeben sich bei einem 21-Tage-Zyklus 17 Behandlungstage im Jahr. [11] Bei der *alternativen Dosierung* für diese Kombination gemäß Therapieprotokoll aus der DGHO-Leitlinie sind 9 Behandlungszyklen für Doxorubicin möglich, dies entspricht 9 Behandlungstagen. Für Paclitaxel sind es ebenfalls 17 Behandlungstage. [12]
- Caelyx<sup>®</sup>: In einem 28-Tage-Zyklus wird pegyliertes, liposomales Doxorubicin einmal gegeben. Pro Jahr ergeben sich somit 13 Behandlungstage. [13]
- Myocet<sup>®</sup> + Cyclophosphamid: In einem 21-Tage-Zyklus werden sowohl Myocet<sup>®</sup> als auch Cyclophosphamid jeweils einmal gegeben. Daraus ergeben sich 17 Behandlungstage für beide Wirkstoffe pro Jahr. [14]
- Epirubicin (dosisintensivierte Behandlung): Aufgrund der Kardiotoxizität von Epirubicin ist in der Fachinformation eine kumulative maximale Dosis (obere Grenze:  $1.000 \text{ mg/m}^2$ ) angegeben. [15] Bei einer Dosierung von  $135 \text{ mg/m}^2$  sind maximal 7 Behandlungszyklen möglich. Da Epirubicin nur einmal am ersten Tag eines 21-Tage-Zyklus verabreicht wird, entspricht dies 7 Behandlungstagen. [15]

- Epirubicin (konventionelle Dosierung): Aufgrund der Kardiotoxizität von Epirubicin ist in der Fachinformation eine kumulative maximale Dosis (obere Grenze: 1.000 mg/m<sup>2</sup>) angegeben. [15] Bei einer Dosierung von 60-90 mg/m<sup>2</sup> sind 11-16 Behandlungszyklen möglich. Da Epirubicin nur einmal am ersten Tag eines 21-Tage-Zyklus verabreicht wird, entspricht dies 11-16 Behandlungstagen. [15]
- Epirubicin + Cyclophosphamid: Aufgrund der Kardiotoxizität von Epirubicin ist in der Fachinformation eine kumulative maximale Dosis (obere Grenze: 1.000 mg/m<sup>2</sup>) angegeben. [15] In der Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid wird Epirubicin mit 60-75 mg/m<sup>2</sup> dosiert, woraus 13-16 Behandlungszyklen à 21 Tage resultieren. [10] Für die Einzeldosis von 60 mg/m<sup>2</sup> ergibt sich ein exakter Wert von 16,6 Zyklen. Da die maximale kumulative Dosis jedoch nicht überschritten werden sollte, wurde auf 16 Behandlungszyklen abgerundet. Epirubicin wird pro Zyklus einmal verabreicht, sodass 13-16 Behandlungstage pro Jahr resultieren. Cyclophosphamid wird gemäß Fachinformation nicht in der Monotherapie angewendet, entsprechend wird die Applikation von Cyclophosphamid nach Erreichen der kumulativen maximalen Dosis von Epirubicin ebenfalls beendet. Für Cyclophosphamid ergeben sich bei einer einmaligen Verabreichung pro Zyklus daher ebenso 13-16 Behandlungstage. [18]
- Epirubicin + Docetaxel: Aufgrund der Kardiotoxizität von Epirubicin ist in der Fachinformation eine kumulative maximale Dosis (obere Grenze: 1.000 mg/m<sup>2</sup>) angegeben. [15] In der Kombinationstherapie mit Docetaxel wird Epirubicin mit 75 mg/m<sup>2</sup> alle 21 Tage dosiert, woraus maximal 13 Behandlungszyklen resultieren. [10] Da Epirubicin einmal pro Zyklus verabreicht wird, ergeben sich 13 Behandlungstage pro Jahr. Docetaxel wird auch in der Monotherapie angewendet und kann auch nach Beendigung der Epirubicin-Therapie weiter in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht werden. Basierend auf einer Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht dies je 1 Tag in 17 Zyklen, also 17 Behandlungstagen im Jahr. [7]
- Epirubicin + Paclitaxel: Aufgrund der Kardiotoxizität von Epirubicin ist in der Fachinformation eine kumulative maximale Dosis (obere Grenze: 1.000 mg/m<sup>2</sup>) angegeben. [15] In der Kombinationstherapie mit Paclitaxel wird Epirubicin mit 60 mg/m<sup>2</sup> dosiert, wonach 16 Behandlungszyklen (abgerundeter Wert) à 21 Tage resultieren. [10] Da Epirubicin einmal pro Zyklus verabreicht wird, ergeben sich 16 Behandlungstage. Paclitaxel wird auch in der Monotherapie angewendet und kann nach Beendigung der Epirubicin-Therapie weiter in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht werden. Basierend auf einer Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht dies je 1 Tag in 17 Zyklen, also 17 Behandlungstagen im Jahr. [11]
- Mitoxantron: Mitoxantron wird am ersten Tag eines 21-Tage-Zyklus verabreicht. Dies entspricht 17 Behandlungstagen im Jahr. [16]

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapien)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1$ % aufweisen und die zuvor noch keine Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben**	<i>Atezolizumab:</i> 26  <i>nab-Paclitaxel:</i> 39	840 mg 1 Durchstechflasche à 840 mg  100 mg/m <sup>2</sup> * 1,76 m <sup>2</sup> = 176,0 mg 2 Durchstechflaschen à 100 mg	26 Durchstechflaschen à 840 mg <sup>a</sup>  78 Durchstechflaschen à 100 mg <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
nab-Paclitaxel	**	39	100 mg/m <sup>2</sup> * 1,76 m <sup>2</sup> = 176,0 mg 2 Durchstechflaschen à 100 mg	78 Durchstechflaschen à 100 mg <sup>a</sup>
Paclitaxel (3-wöchentlich)	**	17	175 mg/m <sup>2</sup> * 1,76 m <sup>2</sup> = 308,0 mg 1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg	17 Durchstechflaschen à 300 mg + 17 Durchstechflaschen à 30 mg <sup>a</sup>
Paclitaxel (wöchentlich)	**	52	80-90 mg/m <sup>2</sup> * 1,76 m <sup>2</sup> = 140,8-158,4 mg 1 Durchstechflasche à 150 mg bis 1 Durchstechflasche à 150 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg	52 Durchstechflaschen à 150 mg bis 52 Durchstechflaschen à 150 mg + 52 Durchstechflaschen à 30 mg <sup>a</sup>
Paclitaxel + Bevacizumab	**	<i>Paclitaxel:</i> 39  <i>Bevacizumab:</i> 26	90 mg/m <sup>2</sup> * 1,76 m <sup>2</sup> = 158,4 mg 1 Durchstechflasche à 150 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg  10 mg/kg * 68,7 kg = 687,0 mg 2 Durchstechflaschen à 400 mg	39 Durchstechflaschen à 150 mg + 39 Durchstechflaschen à 30 mg <sup>a</sup>  52 Durchstechflaschen à 400 mg <sup>a</sup>
Gemcitabin + Paclitaxel	**	<i>Gemcitabin:</i> 34	1.250 mg/m <sup>2</sup> * 1,76 m <sup>2</sup> = 2.200,0 mg 1 Durchstechflasche à 2.000 mg + 1 Durchstechflasche à 200 mg	34 Durchstechflaschen à 2.000 mg + 34 Durchstechflaschen à 200 mg <sup>a</sup>



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<i>Paclitaxel:</i> 17	$175 \text{ mg/m}^2 * 1,76 \text{ m}^2 = 308,0 \text{ mg}$ 1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg	17 Durchstechflaschen à 300 mg + 17 Durchstechflaschen à 30 mg <sup>a</sup>
Docetaxel	**	17	$100 \text{ mg/m}^2 * 1,76 \text{ m}^2 = 176,0 \text{ mg}$ 1 Durchstechflasche à 160 mg + 1 Durchstechflasche à 20 mg	17 Durchstechflaschen à 160 mg + 17 Durchstechflaschen à 20 mg <sup>a</sup>
Docetaxel + Capecitabin	**	<i>Docetaxel:</i> 17  <i>Capecitabin:</i> 238 (2-mal täglich)	$75 \text{ mg/m}^2 * 1,76 \text{ m}^2 = 132,0 \text{ mg}$ 1 Durchstechflasche à 140 mg  $1.250 \text{ mg/m}^2 * 1,76 \text{ m}^2 = 2.200,0 \text{ mg}$ 4 Filmtabletten à 500 mg + 1 Filmtablette à 150 mg	17 Durchstechflaschen à 140 mg <sup>a</sup>  1.904 Filmtabletten à 500 mg + 476 Filmtabletten à 150 mg
Doxorubicin	**	6-11	$50-80 \text{ mg/m}^2 * 1,76 \text{ m}^2 = 88,0-140,8 \text{ mg}$ 1 Durchstechflasche à 100 mg bis 1 Durchstechflasche à 150 mg	11 Durchstechflaschen à 100 mg <sup>a</sup> bis 6 Durchstechflaschen à 150 mg <sup>a</sup>
Doxorubicin + Cyclophosphamid	**	<i>Doxorubicin:</i> 9	$60 \text{ mg/m}^2 * 1,76 \text{ m}^2 = 105,6 \text{ mg}$ 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg	9 Durchstechflaschen à 100 mg + 9 Durchstechflaschen à 10 mg <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<i>Cyclophosphamid:</i> 9	600 mg/m <sup>2</sup> * 1,76 m <sup>2</sup> = 1.056,0 mg 1 Durchstechflasche à 1.000 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg	9 Durchstechflaschen à 1.000 mg + 9 Durchstechflaschen à 500 mg <sup>a</sup>
Doxorubicin + Docetaxel	**	<i>Doxorubicin:</i> 11	50 mg/m <sup>2</sup> * 1,76 m <sup>2</sup> = 88,0 mg 1 Durchstechflasche à 100 mg	11 Durchstechflaschen à 100 mg <sup>a</sup>
		<i>Docetaxel:</i> 17	75 mg/m <sup>2</sup> * 1,76 m <sup>2</sup> = 132,0 mg 1 Durchstechflasche à 140 mg	17 Durchstechflaschen à 140 mg <sup>a</sup>
Doxorubicin + Paclitaxel	**	<i>Doxorubicin:</i> 11	50 mg/m <sup>2</sup> * 1,76 m <sup>2</sup> = 88,0 mg 1 Durchstechflasche à 100 mg	11 Durchstechflaschen à 100 mg <sup>a</sup>
		<i>Paclitaxel:</i> 17	220 mg/m <sup>2</sup> * 1,76 m <sup>2</sup> = 387,2 mg 1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 100 mg	17 Durchstechflaschen à 300 mg + 17 Durchstechflaschen à 100 mg <sup>a</sup>
		<i>Doxorubicin:</i> 9	60 mg/m <sup>2</sup> * 1,76 m <sup>2</sup> = 105,6 mg 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg	9 Durchstechflaschen à 100 mg + 9 Durchstechflaschen à 10 mg <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<i>Paclitaxel:</i> 17	$175 \text{ mg/m}^2 * 1,76 \text{ m}^2$ = 308,0 mg 1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg	17 Durchstechflaschen à 300 mg + 17 Durchstechflaschen à 30 mg <sup>a</sup>
Caelyx <sup>®</sup>	**	13	$50 \text{ mg/m}^2 * 1,76 \text{ m}^2$ = 88,0 mg 2 Durchstechflaschen à 50 mg	26 Durchstechflaschen à 50 mg
Myocet <sup>®</sup> + Cyclophosphamid	**	<i>Myocet<sup>®</sup>:</i> 17  <i>Cyclophosphamid:</i> 17	$60-75 \text{ mg/m}^2 * 1,76 \text{ m}^2$ = 105,6-132,0 mg 3 Durchstechflaschen à 50 mg  $600 \text{ mg/m}^2 * 1,76 \text{ m}^2$ = 1.056,0 mg 1 Durchstechflasche à 1.000 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg	51 Durchstechflaschen à 50 mg <sup>a</sup>  17 Durchstechflaschen à 1.000 mg + 17 Durchstechflaschen à 500 mg <sup>a</sup>
Epirubicin (dosisintensive Behandlung)	**	7	$135 \text{ mg/m}^2 * 1,76 \text{ m}^2$ = 237,6 mg 1 Durchstechflasche à 200 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg	7 Durchstechflaschen à 200 mg + 7 Durchstechflaschen à 50 mg <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Epirubicin (konventionelle Dosierung)	**	11-16	60-90 mg/m <sup>2</sup> * 1,76 m <sup>2</sup> = 105,6-158,4 mg 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg bis 1 Durchstechflasche à 150 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg	16 Durchstechflaschen à 100 mg + 16 Durchstechflaschen à 10 mg bis 11 Durchstechflaschen à 150 mg + 11 Durchstechflaschen à 10 mg
Epirubicin + Cyclophosphamid	**	<i>Epirubicin:</i> 13-16	60-75 mg/m <sup>2</sup> * 1,76 m <sup>2</sup> = 105,6-132,0 mg 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg bis 1 Durchstechflasche à 150 mg	16 Durchstechflaschen à 100 mg + 16 Durchstechflaschen à 10 mg <sup>a</sup> bis 13 Durchstechflaschen à 150 mg
		<i>Cyclophosphamid:</i> 13-16	600 mg/m <sup>2</sup> * 1,76 m <sup>2</sup> = 1.056,0 mg 1 Durchstechflasche à 1.000 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg	13 Durchstechflaschen à 1.000 mg + 13 Durchstechflaschen à 500 mg <sup>a</sup> bis 16 Durchstechflaschen à 1.000 mg + 16 Durchstechflaschen à 500 mg <sup>a</sup>
Epirubicin + Docetaxel	**	<i>Epirubicin:</i> 13	75 mg/m <sup>2</sup> * 1,76 m <sup>2</sup> = 132,0 mg 1 Durchstechflasche à 150 mg	13 Durchstechflaschen à 150 mg <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<i>Docetaxel:</i> 17	75 mg/m <sup>2</sup> * 1,76 m <sup>2</sup> = 132,0 mg 1 Durchstechflasche à 140 mg	17 Durchstechflaschen à 140 mg <sup>a</sup>
Epirubicin + Paclitaxel	**	<i>Epirubicin:</i> 16  <i>Paclitaxel:</i> 17	60 mg/m <sup>2</sup> * 1,76 m <sup>2</sup> = 105,6 mg 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg  175 mg/m <sup>2</sup> * 1,76 m <sup>2</sup> = 308,0 mg 1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg	16 Durchstechflaschen à 100 mg + 16 Durchstechflaschen à 10 mg <sup>a</sup>  17 Durchstechflaschen à 300 mg + 17 Durchstechflaschen à 30 mg <sup>a</sup>
Mitoxantron	**	17	14 mg/m <sup>2</sup> * 1,76 m <sup>2</sup> = 24,6 mg 1 Durchstechflasche à 30 mg	17 Durchstechflaschen à 30 mg <sup>a</sup>
<p>Alle Angaben in m<sup>2</sup> bzw. mg/m<sup>2</sup> beziehen sich auf die Körperoberfläche; die Angaben in kg beziehen auf das Körpergewicht einer Standardpatientin.</p> <p>a: Berechnungen jeweils inklusive Verwurf</p> <p>** Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben</p> <p>DDD: Defined Daily Dose; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch hängt von der Anzahl der verabreichten Zyklen bzw. der Therapiedauer, der Definition des „Standardpatienten“ und der damit einhergehenden verbrauchten Menge in mg (ggf. in Abhängigkeit von Körpergewicht [kg] bzw. Körperoberfläche [m<sup>2</sup>]) ab.

Zur Definition des „Standardpatienten“ wird auf die Daten zur „Standardpatientin“ des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen, da Brustkrebs bei Männern nur etwa 1 % der Brustkrebsneudiagnosen ausmacht. [19] Für die Standardpatientin im vorliegenden Anwendungsgebiet werden eine Körpergröße von 166 cm und ein Körpergewicht von 68,7 kg festgelegt. [20] Diese Werte entsprechen laut Mikrozensus der durchschnittlichen Bundesbürgerin (≥ 18 Jahre). Die Körperoberfläche (KOF [m<sup>2</sup>]) wird anhand der Formel von Dubois & Dubois berechnet und ergibt eine KOF von 1,764620421 m<sup>2</sup>. [21]

$$KOF = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184 \quad (G = \text{Gewicht}, H = \text{Körpergröße})$$

$$KOF = 1,76 \text{ m}^2 \text{ (gerundet auf 2 Nachkommastellen).}$$

Mit Ausnahme von Atezolizumab und Bevacizumab werden alle Wirkstoffe nach der Körperoberfläche des Patienten dosiert. Der auf 2 Nachkommastellen gerundete Wert von 1,76 m<sup>2</sup> für die Körperoberfläche wird für weitere Dosisberechnungen zu Grunde gelegt. Atezolizumab wird unabhängig von Körpergröße und -gewicht dosiert. Bevacizumab wird nach Körpergewicht dosiert. Zur Dosisberechnung wurde hier das laut dem Statistischen Bundesamt durchschnittliche Körpergewicht einer Bundesbürgerin (≥ 18 Jahre) von 68,7 kg herangezogen. [20]

### **Begründung der im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße**

Für alle hier relevanten Wirkstoffe liegen laut dem wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen (WIdO) Defined Daily Doses (DDD) vor. [22] Dennoch ist eine Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient als DDD im Rahmen dieses Dokuments nicht zweckmäßig, da die DDD per definitionem eine „angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen“ darstellt. [22]

Laut WIdO „ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis eines Arzneimittels wiedergibt. Die Dosierungen für einen bestimmten Patienten oder eine Patientengruppe können sich in Abhängigkeit von individuellen Merkmalen wie Körpergewicht und Alter oder pharmakokinetischen Faktoren von der DDD unterscheiden.“ [22]

Es wird folglich im vorliegenden Dossier die Dosierung pro m<sup>2</sup> KOF angegeben – mit Ausnahme von Atezolizumab und Bevacizumab. Atezolizumab wird in einer Fixdosis verabreicht. Für die Dosierung von Bevacizumab ist das Körpergewicht maßgebend.

## Einschätzung des Verbrauchs

- Atezolizumab + nab-Paclitaxel

**Atezolizumab** wird unabhängig von der Körpergröße mit 840 mg an Tag 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht. [1] Bei 13 Behandlungszyklen resultieren 26 Behandlungstage pro Jahr mit je einer Durchstechflasche à 840 mg. [23] Demnach werden 26 Durchstechflaschen mit je 840 mg Atezolizumab pro Jahr verbraucht.

**nab-Paclitaxel** wird in der Kombination mit Atezolizumab in einer Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [1] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 176,0 mg nab-Paclitaxel pro Gabe, was 2 Durchstechflaschen mit je 100 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei 39 Behandlungstagen pro Jahr 78 Durchstechflaschen mit je 100 mg nab-Paclitaxel verbraucht.

- nab-Paclitaxel

**nab-Paclitaxel** wird in der Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [2] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 176,0 mg nab-Paclitaxel pro Gabe, was 2 Durchstechflaschen mit je 100 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei 39 Behandlungszyklen pro Jahr 78 Durchstechflaschen mit je 100 mg nab-Paclitaxel verbraucht.

- Paclitaxel (3-wöchentlich)

**Paclitaxel** wird in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 175 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [3] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 308,0 mg Paclitaxel pro Gabe, was einer Durchstechflasche mit 300 mg und einer Durchstechflasche mit 30 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei 17 Behandlungszyklen pro Jahr 17 Durchstechflaschen mit je 300 mg und 17 Durchstechflaschen mit je 30 mg Paclitaxel verbraucht.

- Paclitaxel (wöchentlich)

**Paclitaxel** kann auch in einer Dosierung von 80-90 mg/m<sup>2</sup> KOF in einem 7-Tage-Zyklus gegeben werden. [3] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 140,8-158,4 mg Paclitaxel pro Gabe, was einer Durchstechflasche mit 150 mg für die untere Dosierungsgrenze bzw. einer Durchstechflasche mit 150 mg und einer Durchstechflasche mit 30 mg für die obere Grenze entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden pro Jahr 52 Durchstechflaschen mit 150 mg bzw. 52 Durchstechflaschen mit je 150 mg und 52 Durchstechflaschen mit je 30 mg Paclitaxel verbraucht.

- Paclitaxel + Bevacizumab

In der Kombinationstherapie mit Bevacizumab wird **Paclitaxel** an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus in einer Dosierung von  $90 \text{ mg/m}^2$  KOF gegeben. [4] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich  $158,4 \text{ mg}$  Paclitaxel pro Gabe, was je einer Durchstechflasche mit  $150 \text{ mg}$  und  $30 \text{ mg}$  entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei 39 Behandlungstagen pro Jahr 39 Durchstechflaschen mit je  $150 \text{ mg}$  und je  $30 \text{ mg}$  Paclitaxel verbraucht.

**Bevacizumab** wird in einem 28-Tage-Zyklus in einer Dosierung von  $10 \text{ mg/kg}$  Körpergewicht (KG) an Tag 1 und 15 gegeben. [4, 5] Bezogen auf das Gewicht einer Standardpatientin ergeben sich  $687,0 \text{ mg}$  pro Gabe, was 2 Durchstechflaschen mit je  $400 \text{ mg}$  entsprechen. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei 26 Behandlungstagen pro Jahr 52 Durchstechflaschen mit je  $400 \text{ mg}$  Bevacizumab verbraucht.

- Gemcitabin + Paclitaxel

In der Kombinationstherapie mit Paclitaxel wird **Gemcitabin** an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von  $1.250 \text{ mg/m}^2$  KOF gegeben. [6] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich  $2.200,0 \text{ mg}$  Gemcitabin pro Gabe, was je einer Durchstechflasche mit  $2.000 \text{ mg}$  und  $200 \text{ mg}$  entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei 34 Behandlungstagen pro Jahr 34 Durchstechflaschen mit je  $2.000 \text{ mg}$  und 34 Durchstechflaschen je  $200 \text{ mg}$  Gemcitabin verbraucht.

**Paclitaxel** wird in dieser Kombination in einem 21-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von  $175 \text{ mg/m}^2$  KOF gegeben. [6] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich  $308,0 \text{ mg}$  Paclitaxel pro Gabe, was einer Durchstechflasche mit  $300 \text{ mg}$  und einer Durchstechflasche  $30 \text{ mg}$  entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden demnach pro Jahr in 17 Zyklen je 17 Durchstechflaschen mit  $300 \text{ mg}$  und  $30 \text{ mg}$  Paclitaxel verbraucht.

- Docetaxel

In der Monotherapie wird **Docetaxel** in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von  $100 \text{ mg/m}^2$  KOF gegeben. [7] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich  $176,0 \text{ mg}$  Docetaxel pro Gabe, was einer Durchstechflasche mit  $160 \text{ mg}$  und einer Durchstechflasche mit  $20 \text{ mg}$  entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei 17 Behandlungszyklen pro Jahr 17 Durchstechflaschen mit je  $160 \text{ mg}$  und 17 Durchstechflaschen mit je  $20 \text{ mg}$  Docetaxel verbraucht.



- Docetaxel + Capecitabin

In der Kombinationstherapie mit Capecitabin wird **Docetaxel** in einem 21-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [8] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 132,0 mg Docetaxel pro Gabe, was einer Durchstechflasche mit 140 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei 17 Behandlungszyklen pro Jahr 17 Durchstechflaschen mit je 140 mg Docetaxel verbraucht.

**Capecitabin** wird trotz peroraler Anwendung anhand der Körperoberfläche dosiert. In Kombination mit Docetaxel wird Capecitabin in einer Dosierung von 1.250 mg/m<sup>2</sup> gegeben. [8] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin würden sich 2.200,0 mg pro Einnahme ergeben, was aufgrund der verfügbaren Tablettenstärken von 500, 300 bzw. 150 mg nicht zu verabreichen ist. Laut Fachinformation wird bei Patienten mit einer Körperoberfläche zwischen 1,67-1,78 m<sup>2</sup> eine Dosierung von 2.150,0 mg vorgegeben, was pro Einzeldosis 4 Filmtabletten à 500 mg und einer Filmtablette à 150 mg entspricht. [8] Capecitabin wird die ersten 14 Tage zweimal täglich mit je 2.150 mg in einem 21-Tage-Zyklus gegeben. Es werden somit täglich 8 Tabletten mit je 500 mg und 2 Tabletten mit je 150 mg Capecitabin an 238 Tagen im Jahr verbraucht, das entspricht 1.904 Tabletten à 500 mg und 476 Tabletten à 150 mg pro Jahr.

- Doxorubicin

In der Monotherapie wird **Doxorubicin** in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 50-80 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [9] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergibt sich eine Spanne von 88,0-140,8 mg Doxorubicin pro Gabe, was einer Durchstechflasche mit 100 mg bzw. einer Durchstechflasche mit 150 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei maximal 6-11 Behandlungszyklen höchstens 11 Durchstechflaschen mit je 100 mg bzw. 6 Durchstechflaschen mit je 150 mg Doxorubicin verbraucht.

- Doxorubicin + Cyclophosphamid

In der Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid wird **Doxorubicin** in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 60 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [9, 10] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 105,6 mg Doxorubicin pro Gabe, was einer Durchstechflasche mit 100 mg und einer Durchstechflasche mit 10 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei maximal 9 Behandlungszyklen höchstens 9 Durchstechflaschen mit je 100 mg und 9 Durchstechflaschen mit je 10 mg Doxorubicin verbraucht.

**Cyclophosphamid** wird in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 600 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [10] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 1.056,0 mg Cyclophosphamid pro Gabe, was einer Durchstechflasche mit 1.000 mg bzw. einer Durchstechflasche mit 500 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener

Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei maximal 9 Behandlungszyklen höchstens 9 Durchstechflaschen mit je 1.000 mg und 9 Durchstechflaschen mit je 500 mg Cyclophosphamid verbraucht.

- Doxorubicin + Docetaxel

In der Kombinationstherapie mit Docetaxel wird **Doxorubicin** in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 50 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [9, 10] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 88,0 mg Doxorubicin pro Gabe, was einer Durchstechflasche mit 100 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei maximal 11 Behandlungszyklen höchstens 11 Durchstechflaschen mit je 100 mg Doxorubicin verbraucht.

**Docetaxel** wird in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [10] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 132,0 mg Docetaxel pro Gabe, was einer Durchstechflasche mit 140 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei 17 Behandlungszyklen pro Jahr 17 Durchstechflaschen mit je 140 mg Docetaxel verbraucht.

- Doxorubicin + Paclitaxel

In der Kombinationstherapie mit Paclitaxel wird **Doxorubicin** in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 50 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [11] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 88,0 mg Doxorubicin pro Gabe, was einer Durchstechflasche mit 100 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei maximal 11 Behandlungszyklen höchstens 11 Durchstechflaschen mit je 100 mg Doxorubicin verbraucht.

**Paclitaxel** wird in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 220 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [11] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 387,2 mg Paclitaxel pro Gabe, was je einer Durchstechflasche mit 300 mg und 100 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei 17 Behandlungszyklen pro Jahr 17 Durchstechflaschen mit je 300 mg und 17 Durchstechflaschen mit je 100 mg Paclitaxel verbraucht.

#### *Alternative Dosierung der Kombination Doxorubicin und Paclitaxel:*

Gemäß Therapieprotokoll der DGHO-Leitlinie wird **Doxorubicin** in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 60 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [12, 17] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 105,6 mg Doxorubicin pro Gabe, was je einer Durchstechflasche mit 100 mg und 10 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei maximal 9 Behandlungszyklen höchstens 9 Durchstechflaschen mit je 100 mg und 9 Durchstechflaschen mit je 10 mg Doxorubicin verbraucht.

**Paclitaxel** wird in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 175 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [12] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 308,0 mg Paclitaxel pro Gabe, was je einer Durchstechflasche mit 300 mg und 30 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei 17 Behandlungszyklen pro Jahr 17 Durchstechflaschen mit je 300 mg und 17 Durchstechflaschen mit je 30 mg Paclitaxel verbraucht.

- Caelyx®

**Pegyliertes, liposomales Doxorubicin** wird in einem 28-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 50 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [13] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 88,0 mg Caelyx® pro Gabe, was 2 Durchstechflaschen mit je 50 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei 13 Behandlungszyklen pro Jahr 26 Durchstechflaschen mit je 50 mg Caelyx® verbraucht.

- Myocet® + Cyclophosphamid

**Liposomales Doxorubicin** wird in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 60-75 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [14] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 105,6-132,0 mg Myocet® pro Gabe, was 3 Durchstechflaschen mit 50 mg entspricht. Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei 17 Behandlungszyklen pro Jahr 51 Durchstechflaschen mit je 50 mg Myocet® verbraucht.

**Cyclophosphamid** wird in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 600 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [14] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 1.056,0 mg Cyclophosphamid pro Gabe, was einer Durchstechflasche mit 1.000 mg bzw. einer Durchstechflasche mit 500 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei 17 Behandlungszyklen pro Jahr 17 Durchstechflaschen mit je 1.000 mg und 17 Durchstechflaschen mit je 500 mg Cyclophosphamid verbraucht.

- Epirubicin (dosisintensivierte Behandlung)

In der Monotherapie wird **Epirubicin** in einem 21-Tage-Zyklus oder 28-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 135 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [15] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 237,6 mg Epirubicin pro Gabe, was einer Durchstechflasche mit 200 mg bzw. einer Durchstechflasche mit 50 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei maximal 7 Behandlungszyklen höchstens 7 Durchstechflaschen mit je 200 mg und 7 Durchstechflaschen mit je 50 mg Epirubicin verbraucht.

- Epirubicin (konventionelle Dosierung)

In der Monotherapie wird **Epirubicin** in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 60-90 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [15] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergibt sich eine Spanne von 105,6-158,4 mg Epirubicin pro Gabe, was einer Durchstechflasche mit

100 mg und 10 mg bzw. einer Durchstechflasche von 150 mg und 10 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei maximal 11-16 Behandlungszyklen höchstens 16 Durchstechflaschen mit je 100 mg und 10 mg bzw. 11 Durchstechflaschen mit je 150 mg und 10 mg Epirubicin verbraucht.

- Epirubicin + Cyclophosphamid

In der Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid wird **Epirubicin** in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 60-75 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [10, 15] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 105,6-132,0 mg Epirubicin pro Gabe, was je einer Durchstechflasche mit 100 mg und 10 mg bzw. einer Durchstechflasche mit 150 mg entspricht. Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei maximal 13-16 Behandlungszyklen höchstens 13 Durchstechflaschen mit je 150 mg bzw. 16 Durchstechflaschen mit je 10 mg und 16 Durchstechflaschen mit je 10 mg Epirubicin verbraucht.

**Cyclophosphamid** wird in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 600 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [10] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 1.056,0 mg Cyclophosphamid pro Gabe, was einer Durchstechflasche mit 1.000 mg bzw. einer Durchstechflasche mit 500 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei maximal 13-16 Behandlungszyklen höchstens 13-16 Durchstechflaschen mit je 1.000 mg und 13-16 Durchstechflaschen mit je 500 mg Cyclophosphamid verbraucht.

- Epirubicin + Docetaxel

In der Kombinationstherapie mit Docetaxel wird **Epirubicin** in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [10, 15] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 132,0 mg Epirubicin pro Gabe, was je einer Durchstechflasche mit 150 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei maximal 13 Behandlungszyklen höchstens 13 Durchstechflaschen mit je 150 mg Epirubicin verbraucht.

**Docetaxel** wird in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [10] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 132,0 mg Docetaxel pro Gabe, was einer Durchstechflasche mit 140 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei 17 Behandlungszyklen pro Jahr 17 Durchstechflaschen mit je 140 mg Docetaxel verbraucht.

- Epirubicin + Paclitaxel

In der Kombinationstherapie mit Paclitaxel wird **Epirubicin** in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 60 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [10, 15] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 105,6 mg Epirubicin pro Gabe, was je einer Durchstechflasche mit 100 mg 10 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei maximal 16 Behandlungszyklen höchstens

16 Durchstechflaschen mit je 100 mg und 16 Durchstechflaschen mit je 10 mg Epirubicin verbraucht.

**Paclitaxel** wird in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 175 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [10] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 308,0 mg Paclitaxel pro Gabe, was je einer Durchstechflasche mit 300 mg und 30 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei 17 Behandlungszyklen pro Jahr 17 Durchstechflaschen mit je 300 mg und 17 Durchstechflaschen mit je 30 mg Paclitaxel verbraucht.

- Mitoxantron

**Mitoxantron** wird in einem 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 14 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. [16] Bezogen auf die oben definierte Standardpatientin ergeben sich 24,64 mg Mitoxantron pro Gabe, was einer Durchstechflasche mit 30 mg entspricht. [23] Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden bei maximal 17 Behandlungszyklen höchstens 17 Durchstechflaschen mit je 30 mg Mitoxantron verbraucht.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie [23]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Atezolizumab +	Tecentriq® 840 mg/14 ml: 3.301,58 € (1 Packung à 840 mg Infusionslösungskonzentrat)	3.114,53 €
nab-Paclitaxel	Abraxane® 5 mg/ml: 429,03 € (1 Packung à 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung)	404,11 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>		
nab-Paclitaxel	Abraxane® 5 mg/ml: 429,03 € (1 Packung à 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung)	404,11 €
Paclitaxel (3-wöchentlich)	celltaxel® 6 mg/ml: 1.045,26 € (1 Packung à 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	994,41 €
	Paclitaxel Kabi 6 mg/ml: 115,16 € (1 Packung à 30 mg Infusionslösungskonzentrat)	108,45 €
Paclitaxel (wöchentlich)	Paclitaxel Ribosepharm 6 mg/ml: 536,77 € (1 Packung à 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	505,88 €
	Paclitaxel Kabi 6 mg/ml: 115,16 € (1 Packung à 30 mg Infusionslösungskonzentrat)	108,45 €
Paclitaxel +	Paclitaxel Ribosepharm 6 mg/ml: 536,77 € (1 Packung à 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	505,88 €
	Paclitaxel Kabi 6 mg/ml: 115,16 € (1 Packung à 30 mg Infusionslösungskonzentrat)	108,45 €
Bevacizumab	Avastin® 25 mg/ml: 1.689,80 € (1 Durchstechflasche à 400 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	1.594,80 €

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Gemcitabin +         Paclitaxel	Gemcitabin HEXAL® 40 mg/ml: 193,90 € (1 Packung à 2.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)  Gemcitabin HEXAL® 40 mg/ml: 28,51 € (1 Packung à 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)  celltaxel® 6 mg/ml: 1.045,26 € (1 Packung à 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)  Paclitaxel Kabi 6 mg/ml: 115,16 € (1 Packung à 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	183,45 €         994,41 €    108,45 €
Docetaxel	docetaxel axios 20 mg/ml: 1.397,30 € (1 Packung à 160 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)  Bendadoxel 20 mg/ml: 172,35 € (1 Packung à 20 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	1.220,09 €    162,92 €
Docetaxel +         Capecitabin	docetaxel axios 20 mg/ml: 1.145,68 € (1 Packung à 140 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)  Ecansya® 500 mg Filmtabletten: 151,51 € (120 Tabletten à 500 mg)  Ecansya® 150 mg Filmtabletten: 53,81 € (120 Tabletten à 150 mg)	1.090,06 €         139,54 €    48,97 €
Doxorubicin	Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml: 285,46 € (1 Packung à 100 mg Infusionslösungskonzentrat)  DOXO-cell® 150 mg: 418,02 € (1 Packung à 150 mg Injektionslösung)	283,69 €    416,25 €
Doxorubicin +	Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml: 285,46 € (1 Packung à 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)  Doxorubicin HCl Vitane 2 mg/ml: 39,98 € (1 Packung à 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	283,69 €    35,93 €

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Cyclophosphamid	Endoxan 1 g: 29,76 € (1 Packung à 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)  Endoxan 500 mg: 22,80 € (1 Packung à 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)	26,95 €   19,53 €
Doxorubicin +  Docetaxel	Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml: 285,46 (1 Packung à 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)  docetaxel axios 20 mg/ml: 1.145,68 € (1 Packung à 140 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	283,69 €   1.090,06 €
Doxorubicin +  Paclitaxel	Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml: 285,46 (1 Packung à 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)  Doxorubicin HCl Vitane 2 mg/ml: 39,98 € (1 Packung à 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)  celltaxel® 6 mg/ml: 1.045,26 € (1 Packung à 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)  Paclitaxel Kabi 6 mg/ml: 360,21 € (1 Packung à 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)  Paclitaxel Kabi 6 mg/ml: 115,16 € (1 Packung à 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	283,69 €  35,93 €  994,41 €  341,87 €  108,45 €
Caelyx® (Pegyliertes, liposomales Doxorubicin)	Caelyx® 2 mg/ml: 1.877,59 € (1 Packung à 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	1.771,86 €
Myocet® (liposomales Doxorubicin)+  Cyclophosphamid	Myocet 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel: 1.250,89 € (1 Packung à 50 mg Trockensubstanz mit Lösungs- vermittler zur Herstellung einer Infusionslösung)  Endoxan: 29,76 € (1 Packung à 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)  Endoxan: 22,80 € (1 Packung à 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)	1.082,00 €   26,95 €  19,53 €



<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Epirubicin	epirubicin axios 2 mg/ml: 590,03 € (1 Packung à 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)  axirubicin-e® 2 mg/ml: 155,12 € (1 Packung à 50 mg Injektionslösung)	560,78 €   146,51 €
Epirubicin +	Epi Teva 2 mg/ml: 445,06 € (1 Packung à 150 mg Injektions- oder Infusionslösung)  Epirubicin Aurobindo 2 mg/ml: 300,09 € (1 Packung à 100 mg Injektionslösung)  Epi Teva 2 mg/ml: 39,12 € (1 Packung à 10 mg Injektions- oder Infusionslösung)	422,69 €  284,60 €  36,01 €
Cyclophosphamid	Endoxan: 29,76 € (1 Packung à 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)  Endoxan: 22,80 € (1 Packung à 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)	26,95 €   19,53 €
Epirubicin +  Docetaxel	Epi Teva 2 mg/ml: 445,06 € (1 Packung à 150 mg Injektions- oder Infusionslösung)  docetaxel axios 20 mg/ml: 1.145,68 € (1 Packung à 140 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	422,69 €   1.090,06 €
Epirubicin +  Paclitaxel	Epirubicin Aurobindo 2 mg/ml: 300,09 € (1 Packung à 100 mg Injektionslösung)  Epi Teva 2 mg/ml: 39,12 € (1 Packung à 10 mg Injektions- oder Infusionslösung)  celltaxel® 6 mg/ml: 1.045,26 € (1 Packung à 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)  Paclitaxel Kabi 6 mg/ml: 115,16 € (1 Packung à 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	284,60 €  36,01 €  994,41 €  108,45 €
Mitoxantron	Mitoxantron Accord 2 mg/ml: 347,79 € (1 Durchstechflasche à 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	330,04 €
Stand: 01.07.2019 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) maßgeblich. [24] Die Höhe des Rabatts durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel (§ 130 SGB V) ist für das Jahr 2018 mit 1,77 € festgelegt worden. [25] Als Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde die Lauer-Taxe vom 01.07.2019 verwendet. [23] Ein möglicher Verwurf bei der Berechnung der Einzeldosierungen für eine Standardpatientin mit einer KOF von 1,76 m<sup>2</sup> wurde berücksichtigt.

Tabelle 3-21: Atezolizumab 840 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Tecentriq® 840 mg/14 ml 840 mg
Inhalt der Handelsform	840 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	2.646,87 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	3.301,58 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	185,28 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	3.114,53 €
Quelle: LAUER-Taxe Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-22: nab-Paclitaxel 100 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Abraxane® 5 mg/ml 100 mg
Inhalt der Handelsform	100 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	330,65 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	429,03 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-23,15 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	404,11 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-23: Paclitaxel 300 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	celltaxel® 6 mg/ml 300 mg
Inhalt der Handelsform	300 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	818,05 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	1.045,26 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-49,08 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	994,41 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-24: Paclitaxel 30 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Paclitaxel Kabi 6 mg/ml 30 mg
Inhalt der Handelsform	30 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	82,39 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	115,16 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-4,94 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	108,45 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-25: Paclitaxel 150 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

<b>Bezeichnung</b>	<b>Paclitaxel Ribosepharm 6 mg/ml 150 mg</b>
Inhalt der Handelsform	150 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	415,87 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	536,77 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-29,12 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	505,88 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-26: Bevacizumab 400 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

<b>Bezeichnung</b>	<b>Avastin® 25 mg/ml 400 mg</b>
Inhalt der Handelsform	400 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	1.331,88€
Apothekenverkaufspreis (AVP)	1.689,80 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-93,23 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	1.594,80 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-27: Gemcitabin 2.000 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

<b>Bezeichnung</b>	<b>Gemcitabin HEXAL® 40 mg/ml 2.000 mg</b>
Inhalt der Handelsform	2.000 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	144,67 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	193,90 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-8,68 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	183,45 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-28: Gemcitabin 200 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

<b>Bezeichnung</b>	<b>Gemcitabin HEXAL® 40 mg/ml 200 mg</b>
Inhalt der Handelsform	200 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	13,86 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	28,51 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-0,83 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	25,91 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-29: Docetaxel 160 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

<b>Bezeichnung</b>	<b>docetaxel axios 20 mg/ml 160 mg</b>
Inhalt der Handelsform	160 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	1.096,50 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	1.397,30 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V] sowie abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§130a Abs. 3b SGB V]	-175,44 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	1220,09 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-30: Docetaxel 20 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

<b>Bezeichnung</b>	<b>Bendadocel 20 mg/ml 20 mg</b>
Inhalt der Handelsform	20 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	127,63 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	172,35 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-7,66 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	162,92 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-31: Docetaxel 140 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

<b>Bezeichnung</b>	<b>docetaxel axios 20 mg/ml 140 mg</b>
Inhalt der Handelsform	140 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	897,49 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	1.145,68 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-53,85 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	1.090,06 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25]	
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-32: Capecitabin 500 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

<b>Bezeichnung</b>	<b>Ecansya® 500 mg Filmtabletten</b>
Inhalt der Handelsform	120 x 500 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	102,03 €
Festbetrag (Stufe I)	151,51 €
abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§130a Abs. 3b SGB V]	-10,20 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	139,54 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25]	
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-33: Capecitabin 150 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

<b>Bezeichnung</b>	<b>Ecansya® 150 mg Filmtabletten</b>
Inhalt der Handelsform	120 x 150 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	30,65 €
Festbetrag (Stufe I)	53,81 €
abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§130a Abs. 3b SGB V]	-3,07 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	48,97 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25]	
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-34: Doxorubicin 100 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

<b>Bezeichnung</b>	<b>Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml 100 mg</b>
Inhalt der Handelsform	100 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	157,67 €
Festbetrag (Stufe I)	285,46 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	283,69 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25]	
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	



Tabelle 3-35: Doxorubicin 150 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

<b>Bezeichnung</b>	<b>DOXO-cell® 150 mg</b>
Inhalt der Handelsform	150 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	240,00 €
Festbetrag (Stufe I)	418,02 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	416,25 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-36: Doxorubicin 10 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

<b>Bezeichnung</b>	<b>Doxorubicin HCl Vitane 2 mg/ml 10 mg</b>
Inhalt der Handelsform	10 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	22,79 €
Festbetrag (Stufe I)	39,98 €
abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§130a Abs. 3b SGB V]	2,28 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	35,93 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-37: Cyclophosphamid 1.000 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Endoxan 1 g
Inhalt der Handelsform	1.000 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	14,85 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	29,76 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-1,04 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	26,95 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-38: Cyclophosphamid 500 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Endoxan 500 mg
Inhalt der Handelsform	500 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	9,35 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	22,80 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V] sowie abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§130a Abs. 3b SGB V]	-1,50 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	19,53 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-39: Paclitaxel 100 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Paclitaxel Kabi 6 mg/ml 100 mg
Inhalt der Handelsform	100 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	276,22 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	360,21 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-16,57 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	341,87 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-40: Pegyliertes, liposomales Doxorubicin 50 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Caelyx® 2 mg/ml 50 mg/25 ml
Inhalt der Handelsform	50 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	1.485,09 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	1.877,59 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-103,96 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	1.771,86 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-41: Liposomales Doxorubicin 50 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

<b>Bezeichnung</b>	<b>Myocet 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel</b>
Inhalt der Handelsform	50 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	980,70 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	1.250,89 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V] sowie abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§130a Abs. 3b SGB V] sowie abzgl. Rabatt durch Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	-167,12 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	1.082,00 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-42: Epirubicin 200 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

<b>Bezeichnung</b>	<b>epirubicin axios 2 mg/ml 200 mg</b>
Inhalt der Handelsform	200 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	457,99 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	590,03 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-27,48 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	560,78 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-43: Epirubicin 150 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

<b>Bezeichnung</b>	<b>Epi Teva® 2 mg/ml 150 mg</b>
Inhalt der Handelsform	150 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	343,33 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	445,06 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-20,60 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	422,69 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-44: Epirubicin 100 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

<b>Bezeichnung</b>	<b>Epirubicin Aurobindo 2 mg/ml 100 mg</b>
Inhalt der Handelsform	100 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	228,67 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	300,09 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-13,72 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	284,60 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-45: Epirubicin 50 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

<b>Bezeichnung</b>	<b>axirubicin-e® 2 mg/ml 50 mg</b>
Inhalt der Handelsform	50 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	114,00 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	155,12 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-6,84 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	146,51 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25]	
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-46: Epirubicin 10 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

<b>Bezeichnung</b>	<b>Epi Teva® 2 mg/ml 10 mg</b>
Inhalt der Handelsform	10 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	22,25 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	39,12 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,34 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	36,01 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25]	
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-47: Mitoxantron 30 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Mitoxantron Accord 2 mg/ml 30 mg/15 ml
Inhalt der Handelsform	30 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	266,40 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	347,79 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-15,98 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	330,04 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25]	
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

**Angaben zu sonstigen GKV Leistungen**

Tabelle 3-48: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Atezolizumab + nab-Paclitaxel	<i>Atezolizumab</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	2	26	1.846,00 €
	<i>nab-Paclitaxel</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	3	39	3.159,00 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	3	39	3.159,00 €
Paclitaxel (3-wöchentlich)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17	1.377,00 €
Paclitaxel (wöchentlich)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	52	4.212,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Paclitaxel + Bevacizumab	<i>Paclitaxel</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	3	39	3.159,00 €
	<i>Bevacizumab</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	2	26	1.846,00 €
Gemcitabin + Paclitaxel	<i>Gemcitabin</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	2	34	2.754,00 €
	<i>Paclitaxel</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17	1.377,00 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17	1.377,00 €
Docetaxel + Capecitabin	<i>Docetaxel</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17	1.377,00 €
	<i>Capecitabin</i>				
	Entfällt	-	-	-	-
Doxorubicin (FI Bendalis)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	6-11	486,00-891,00 €
Doxorubicin + Cyclophosphamid	<i>Doxorubicin</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	9	729,00 €
	<i>Cyclophosphamid</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	9	729,00 €



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Doxorubicin + Docetaxel	<i>Doxorubicin</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	11	891,00 €
	<i>Docetaxel</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17	1.377,00 €
Doxorubicin Paclitaxel	<i>Doxorubicin</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	11	891,00 €
	<i>Paclitaxel</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17	1.377,00 €
	<i>Doxorubicin (alternative Dosierung)</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	9	729,00 €
	<i>Paclitaxel (alternative Dosierung)</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17	1.377,00 €
Caelyx®	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	13	1.053,00 €
Myocet® + Cyclophosphamid	<i>Myocet®</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17	1.377,00 €
	<i>Cyclophosphamid</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17	1.377,00 €
Epirubicin (dosisintensivierte Behandlung)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	7	567,00 €
Epirubicin (konventionelle Dosierung)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	11-16	891,00-1.296,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Epirubicin + Cyclophosphamid	<i>Epirubicin</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	13-16	1.053,00-1.296,00 €
	<i>Cyclophosphamid</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	13-16	1.053,00-1.296,00 €
Epirubicin + Docetaxel	<i>Epirubicin</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	13	1.053,00 €
	<i>Docetaxel</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17	1.377,00 €
Epirubicin + Paclitaxel	<i>Epirubicin</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	16	1.296,00 €
	<i>Paclitaxel</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17	1.377,00 €
Mitoxantron	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17	1.377,00 €
Quelle: [26]					
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

### ***Herstellung von zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen und parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern***

Bei Atezolizumab und Bevacizumab handelt es sich um monoklonale Antikörper. Zur Herstellung applikationsfertiger Einheiten wird ein Zuschlag von 71,00 € pro Einheit berechnet. [26]

Bis auf Capecitabin werden alle anderen Zytostatika parenteral appliziert. Zur Herstellung von applikationsfertigen Einheiten wird pro Einheit ein Zuschlag von 81,00 € berechnet. [26]

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-49 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-49: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die zuvor noch keine Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben**	<i>Atezolizumab</i>		
		entfällt	-	-
		<i>nab-Paclitaxel</i>		
		entfällt	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
nab-Paclitaxel	**	entfällt	-	-
Paclitaxel (3-wöchentlich)	**	Prämedikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason 2x 20 mg p.o oder i.v.</li> <li>• Diphenhydramin 50 mg i.v. (oder vergleichbares Antihistaminikum z.B. Chlorpheniramin)</li> <li>• Ranitidin 50 mg i.v. oder Cimetidin 300 mg i.v.</li> </ul>	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Paclitaxel (wöchentlich)	**	Prämedikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason 4 mg p.o. oder i.v.</li> <li>• Diphenhydramin 50 mg i.v. (oder vergleichbares Antihistaminikum)</li> <li>• Ranitidin 50 mg i.v. oder Cimetidin 300 mg i.v.</li> </ul>	1	52
Paclitaxel + Bevacizumab	**	<i>Paclitaxel</i>		
		Prämedikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason 4 mg p.o. oder i.v.</li> <li>• Diphenhydramin 50 mg i.v. (oder vergleichbares Antihistaminikum)</li> <li>• Ranitidin 50 mg i.v. oder Cimetidin 300 mg i.v.</li> </ul>	3	39
		<i>Bevacizumab</i>		
entfällt			-	-
Gemcitabin + Paclitaxel	**	<i>Gemcitabin</i>		
		entfällt		
		<i>Paclitaxel</i>		
Prämedikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason 2x 20 mg p.o. oder i.v.</li> <li>• Diphenhydramin 50 mg i.v. (oder vergleichbares Antihistaminikum)</li> <li>• Ranitidin 50 mg i.v. oder Cimetidin 300 mg i.v.</li> </ul>			1	17
Docetaxel	**	entfällt	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Docetaxel + Capecitabin	**	<i>Docetaxel</i>		
		entfällt	-	-
		<i>Capecitabin</i>		
		entfällt	-	-
Doxorubicin* (FI Bendalis)	**	entfällt	-	-
Doxorubicin + Cyclophosphamid	**	<i>Doxorubicin</i>		
		entfällt	-	-
		<i>Cyclophosphamid</i>		
		entfällt	-	-
Doxorubicin + Docetaxel	**	<i>Doxorubicin</i>		
		entfällt	-	-
		<i>Docetaxel</i>		
		entfällt	-	-
Doxorubicin + Paclitaxel	**	<i>Doxorubicin</i>		
		entfällt	-	-
		<i>Paclitaxel</i>		
		Prämedikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason 2x 20 mg p.o. oder i.v.</li> <li>• Diphenhydramin 50 mg i.v. (oder vergleichbares Antihistaminikum)</li> <li>• Ranitidin 50 mg i.v. oder Cimetidin 300 mg i.v.</li> </ul>	1	17
		<i>Doxorubicin (alternative Dosierung)</i>		
		entfällt	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		<i>Paclitaxel (alternative Dosierung)</i>		
		Prämedikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason 2x 20 mg p.o. oder i.v.</li> <li>• Diphenhydramin 50 mg i.v. (oder vergleichbares Antihistaminikum)</li> <li>• Ranitidin 50 mg i.v. oder Cimetidin 300 mg i.v.</li> </ul>	1	17
Caelyx®	**	entfällt	-	-
Myocet® + Cyclophosphamid	**	<i>Myocet®</i>		
		entfällt	-	-
		<i>Cyclophosphamid</i>		
		entfällt	-	-
Epirubicin (dosisintensivierte Behandlung)	**	entfällt	-	-
Epirubicin (konventionelle Dosierung)	**	entfällt	-	-
Epirubicin + Cyclophosphamid*	**	<i>Epirubicin</i>		
		entfällt	-	-
		<i>Cyclophosphamid</i>		
		entfällt	-	-
Epirubicin + Docetaxel	**	<i>Epirubicin</i>		
		entfällt	-	-
		<i>Docetaxel</i>		
		entfällt	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Epirubicin + Paclitaxel	**	<i>Epirubicin</i>		
		entfällt	-	-
		<i>Paclitaxel</i>		
		Prämedikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason 2x 20 mg p.o. oder i.v.</li> <li>• Diphenhydramin 50 mg i.v. (oder vergleichbares Antihistaminikum)</li> <li>• Ranitidin 50 mg i.v. oder Cimetidin 300 mg i.v.</li> </ul>	1	17
Mitoxantron	**	entfällt	-	-
**Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; p.o.: peroral; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-49 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

### Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Gemäß den Fachinformationen sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) erforderlich. [1, 5-9, 11, 13-16, 18, 27] Allerdings wurden nicht alle in der Fachinformation erwähnten zusätzlichen notwendigen Leistungen, wie z.B. Routineuntersuchung oder ambulante Betreuung aufgeführt, da diese bei allen Therapien vorgenommen werden. Nur Leistungen, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen und zwingend erforderlich sind, wie z.B. Begleitmedikationen, wurden in der Rechnung berücksichtigt. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt.



Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-50 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-49 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-50: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Begleitmedikation für die Therapie mit Paclitaxel</b>	
Dexamethason 2 x 20 mg p.o. Dexamethason TAD 20 mg Tabletten	4,67 €pro Behandlungstag; 79,41 €pro Jahr bei 17 Zyklen
Dexamethason 4 mg p.o. Dexamethason TAD 4 mg Tabletten	0,77 €pro Behandlungstag; 30,20 €pro Jahr bei 39 Zyklen 40,27 €pro Jahr bei 59 Zyklen
Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v. HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung*	5,93 €pro Behandlungstag; 100,78 €pro Jahr bei 17 Zyklen 231,19 €pro Jahr bei 39 Zyklen 308,26 €pro Jahr bei 59 Zyklen
Ranitidin 50 mg i.v. RANITIC Injekt 50 mg	2,61 €pro Behandlungstag; 44,40 €pro Jahr bei 17 Zyklen 101,87 €pro Jahr bei 39 Zyklen 135,82 €pro Jahr bei 59 Zyklen
*Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel soll vor der Gabe von Paclitaxel Diphenhydramin oder ein anderes Antihistaminikum intravenös verabreicht werden. [11] In der Lauer-Taxe ist derzeit kein Diphenhydramin zur intravenösen Applikation gelistet, sodass auf Dimetinden als vergleichbares Antihistaminikum zurückgegriffen wurde. [23] Stand: 01.07.2019	

Gemäß Fachinformation kann bei einer Docetaxel-Therapie eine Begleitmedikation, bestehend aus einem oralen Kortikosteroid wie z. B. Dexamethason verabreicht werden. [7] Dies entspricht der üblichen Praxis. [28] Da es laut Fachinformation aber keine zwingend erforderliche Leistung ist, wird diese nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung aufgeführt.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-50 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Zur Berechnung der Zubereitung von Infusionslösungen wurden die Zuschläge jeweils aus der Hilfstaxe entnommen. [26]

#### **Begleitmedikation für die Therapie mit Paclitaxel:**

Gemäß der Fachinformation ist bei einer Paclitaxel-Therapie eine Begleitmedikation mit Dexamethason, Diphenhydramin und Ranitidin angezeigt. [11] Mithilfe der Lauer-Taxe wurde jeweils der günstigste Preis pro Tagesdosis für die jeweilige Begleitmedikation ermittelt. [23]

*Dexamethason*

Vor der Gabe von Paclitaxel wird begleitend Dexamethason 20 mg zweimal oral eingenommen. [11] Bei der wöchentlichen Gabe von Paclitaxel und in Kombination mit Bevacizumab wird die Dosis auf einmal 4 mg Dexamethason pro Gabe reduziert. [28]

Tabelle 3-51: Dexamethason 20 mg als Begleitmedikation für Paclitaxel

Bezeichnung	Dexamethason TAD 20 mg Tabletten
Inhalt der Packung	50 Tabletten à 20 mg (N2)
Herstellerabgabepreis (ApU)	85,08 €
Festbetrag (Stufe I)	118,55 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	116,78 €
Kosten je Tablette	2,34 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-52: Dexamethason 4 mg als Begleitmedikation für Paclitaxel (wöchentlich)

Bezeichnung	Dexamethason TAD 4 mg Tabletten
Inhalt der Packung	100 Tabletten à 4 mg (N2)
Herstellerabgabepreis (ApU)	53,96 €
Festbetrag (Stufe I)	79,21 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	77,44 €
Kosten je Tablette	0,77 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

*Dimetinden*

Vor der Gabe von Paclitaxel soll Diphenhydramin oder ein anderes Antihistaminikum intravenös verabreicht werden. [11] In der Lauer-Taxe ist derzeit kein Diphenhydramin zur intravenösen Applikation gelistet, sodass auf Dimetinden als vergleichbares Antihistaminikum zurückgegriffen wurde. [23] Dimetinden wird in Abhängigkeit des Körpergewichts mit 1 mg/10 kg dosiert. Somit ergibt sich bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 68,7 kg ein Verbrauch von 6,9 mg, was 2 Ampullen Dimetinden entspricht.

Tabelle 3-53: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v als Begleitmedikation für Paclitaxel

Bezeichnung	HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung
Inhalt der Packung	5x 4 ml Ampullen
Herstellerabgabepreis (ApU)	5,99 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	18,56 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§130a Abs. 1 SGB V]	-0,42 €
Abzgl. Rabatt durch Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	-1,55 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	14,82 €
Kosten je Ampulle	2,96 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

*Ranitidin*

Vor der Gabe von Paclitaxel soll ebenso Ranitidin 50 mg intravenös verabreicht werden. [11]

Tabelle 3-54: Ranitidin 50 mg als Begleitmedikation für Paclitaxel

Bezeichnung	RANITIC Injekt (HEXAL) 50 mg
Inhalt der Packung	5 x 5 ml Ampullen
Herstellerabgabepreis (ApU)	3,19 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	15,02 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§130a Abs. 1 SGB V]	-0,19 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	13,06 €
Kosten je Ampulle	2,61 €
Stand: 01.07.2019; Quellen: [23-25] Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

*Geben Sie in Tabelle 3-55 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-49 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-50 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-14 (Anzahl der*

Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-16 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-55: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1$ % aufweisen und die zuvor noch keine Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben**	<i>Atezolizumab</i>		
		Entfällt	-	-
		<i>nab-Paclitaxel</i>		
		Entfällt	-	-
		<b>Summe</b>	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
nab-Paclitaxel	**	Entfällt	-	-
		<b>Summe</b>	-	-
Paclitaxel (3-wöchentlich)	**	Prämedikation Paclitaxel: Dexamethason 2x 20 mg	79,41 €	74.884 € (72.740-88.146 €)
		Prämedikation Paclitaxel: Dimetinden 50 mg i.v	100,78 €	95.032 € (92.311-111.861 €)
		Prämedikation Paclitaxel: Ranitidin 50 mg i.v.	44,40 €	41.873 € (40.674-49.288 €)
		<b>Summe</b>	<b>224,59 €</b>	<b>211.789 €</b> <b>(205.725-249.295 €)</b>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Paclitaxel (wöchentlich)	**	Prämedikation Paclitaxel: Dexamethason 4 mg	40,27 €	37.973 € (36.886-44.698 €)
		Prämedikation Paclitaxel: Dimetinden 50 mg i.v	308,26 €	290.685 € (282.362-342.164 €)
		Prämedikation Paclitaxel: Ranitidin 50 mg i.v.	135,82 €	128.082 € (124.415-150.765 €)
		<b>Summe</b>	<b>484,35 €</b>	<b>456.741 €</b> <b>(443.664-537.627 €)</b>
Paclitaxel + Bevacizumab	**	<i>Paclitaxel</i>		
		Prämedikation Paclitaxel: Dexamethason 4 mg	30,20 €	28.480 € (27.665-33.524 €)
		Prämedikation Paclitaxel: Dimetinden 50 mg i.v	231,19 €	218.014 € (211.772-256.623 €)
		Prämedikation Paclitaxel: Ranitidin 50 mg i.v.	101,87 €	96.062 € (93.311-113.073 €)
		<i>Bevacizumab</i>		
		Entfällt	-	-
		<b>Summe</b>	<b>363,26 €</b>	<b>342.556 €</b> <b>(332.748-403.220 €)</b>
Gemcitabin + Paclitaxel	**	<i>Gemcitabin</i>		
		Entfällt	-	-
		<i>Paclitaxel</i>		
		Prämedikation Paclitaxel: Dexamethason 2x 20 mg	79,41 €	74.884 € (72.740-88.146 €)
		Prämedikation Paclitaxel: Dimetinden 50 mg i.v	100,78 €	95.032 € (92.311-111.861 €)
		Prämedikation Paclitaxel: Ranitidin 50 mg i.v.	44,40 €	41.873 € (40.674-49.288 €)
		<b>Summe</b>	<b>224,59 €</b>	<b>211.789 €</b> <b>(205.725-249.295 €)</b>
Docetaxel	**	Entfällt	-	-
		<b>Summe</b>	-	-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Docetaxel + Capecitabin	**	<i>Docetaxel</i>		
		Entfällt	-	-
		<i>Capecitabin</i>		
		Entfällt		
		<b>Summe</b>	-	-
Doxorubicin	**	Entfällt	-	-
		<b>Summe</b>	-	-
Doxorubicin + Cyclophosphamid	**	<i>Doxorubicin</i>		
		Entfällt	-	-
		<i>Cyclophosphamid</i>		
		Entfällt	-	-
<b>Summe</b>	-	-		
Doxorubicin + Docetaxel	**	<i>Doxorubicin</i>		
		Entfällt	-	-
		<i>Docetaxel</i>		
		Entfällt	-	-
		<b>Summe</b>	-	-
Doxorubicin + Paclitaxel	**	<i>Doxorubicin</i>		
		Entfällt	-	-
		<i>Paclitaxel</i>		
		Prämedikation Paclitaxel: Dexamethason 2x 20 mg	79,41 €	74.884 € (72.740-88.146 €)
		Prämedikation Paclitaxel: Dimetinden 50 mg i.v	100,78 €	95.032 € (92.311-111.861 €)
		Prämedikation Paclitaxel: Ranitidin 50 mg i.v.	44,40 €	41.873 € (40.674-49.288 €)
		<b>Summe</b>	<b>224,59 €</b>	<b>211.789 €</b> <b>(205.725-249.295 €)</b>
		<i>Doxorubicin (alternative Dosierung)</i>		
		Entfällt	-	-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		<i>Paclitaxel (alternative Dosierung)</i>		
		Prämedikation Paclitaxel: Dexamethason 2x 20 mg	79,41 €	74.884 € (72.740-88.146 €)
		Prämedikation Paclitaxel: Dimetinden 50 mg i.v	100,78 €	95.032 € (92.311-111.861 €)
		Prämedikation Paclitaxel: Ranitidin 50 mg i.v.	44,40 €	41.873 € (40.674-49.288 €)
		<b>Summe</b>	<b>224,59 €</b>	<b>211.789 €</b> <b>(205.725-249.295 €)</b>
Caelyx®	**	Entfällt	-	-
		<b>Summe</b>	-	-
Myocet® + Cyclophosphamid	**	<i>Myocet®</i>		
		Entfällt	-	-
		<i>Cyclophosphamid</i>		
		Entfällt	-	-
		<b>Summe</b>	-	-
Epirubicin	**	Entfällt	-	-
		<b>Summe</b>	-	-
Epirubicin + Cyclophosphamid	**	<i>Epirubicin</i>		
		Entfällt	-	-
		<i>Cyclophosphamid</i>		
		Entfällt	-	-
		<b>Summe</b>	-	-
Epirubicin + Docetaxel	**	<i>Epirubicin</i>		
		Entfällt	-	-
		<i>Docetaxel</i>		
		Entfällt	-	-
		<b>Summe</b>	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Epirubicin + Paclitaxel	**	<i>Epirubicin</i>		
		Entfällt	-	-
		<i>Paclitaxel</i>		
		Prämedikation Paclitaxel: Dexamethason 2x 20 mg	79,41 €	74.328 € (72.740-86.637 €)
		Prämedikation Paclitaxel: Dimetinden 50 mg i.v.	100,78 €	94.326 € (92.311-109.947 €)
		Prämedikation Paclitaxel: Ranitidin 50 mg i.v.	44,40 €	41.562 € (40.674-48.445 €)
		<b>Summe</b>	<b>224,59 €</b>	<b>210.217 €</b> <b>(205.725-245.028 €)</b>
Mitoxantron	**	Entfällt	-	-
		<b>Summe</b>	-	-
<p>a: Berechnungen jeweils inklusive Verwurf</p> <p>**Erwachsene Patienten 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</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs</p>				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-56 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-14, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.



Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-56: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Leistung bzw. zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1$ % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben**	<i>Atezolizumab</i>		
		Arzneimittel	80.977,78 €	76.362.047 € (74.175.646-89.885.336 €)
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1.846,00 €	1.740.778 € (1.690.936-2.049.060 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<i>nab-Paclitaxel</i>		
		Arzneimittel	31.520,58 €	29.723.907 € (28.872.851-34.987.844 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	3.159,00 €	2.978.937 € (2.893.644-3.506.490 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<b>Summe</b>	<b>117.503,36 €</b>	<b>110.805.668 €</b> <b>(107.633.078-130.428.730 €)</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
nab-Paclitaxel	**	Arzneimittel	31.520,58 €	29.723.907 € (28.872.851-34.987.844 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	3.159,00 €	2.978.937 € (2.893.644-3.506.490 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<b>Summe</b>	<b>34.679,58 €</b>	<b>32.702.844 €</b> <b>(31.766.495-38.494.334 €)</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Leistung bzw. zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Paclitaxel (3-wöchentlich)	**	Arzneimittel	18.748,62 €	17.679.949 € (17.173.736-20.810.968 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	1.377,00 €	1.298.511 € (1.261.332-1.528.470 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	224,59 €	211.789 € (205.725-249.295 €)
		<b>Summe</b>	<b>20.350,21 €</b>	<b>19.190.248 €</b> <b>(18.640.793-22.588.734 €)</b>
Paclitaxel (wöchentlich)	**	Arzneimittel	26.305,76-31.945,16 €	24.806.332-30.124.286 € (24.096.076-35.459.128 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	4.212,00 €	3.971.916 € (3.858.192-4.675.320 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	484,35 €	456.741 € (443.664-537.627 €)
		<b>Summe</b>	<b>31.002,11-36.641,51 €</b>	<b>29.234.989-34.552.943 €</b> <b>(28.397.932-40.672.075 €)</b>
Paclitaxel + Bevacizumab	**	<i>Paclitaxel</i>		
		Arzneimittel	23.958,87 €	22.593.214 € (21.946.325-26.594.346 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	3.159,00 €	2.978.937 € (2.893.644-3.506.490 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	363,26 €	342.556 € (332.748-403.220 €)
		<i>Bevacizumab</i>		
Arzneimittel	82.929,60 €	78.202.613 € (75.963.514-92.051.856 €)		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Leistung bzw. zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	1.846,00 €	1.740.778 € (1.690.936-2.049.060 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<b>Summe</b>	<b>112.256,73 €</b>	<b>105.858.098 €</b> <b>(102.827.166-124.604.972 €)</b>
Gemcitabin + Paclitaxel	**	<i>Gemcitabin</i>		
		Arzneimittel	7.118,24 €	6.712.500 € (6.520.308-7.901.246 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	2.754,00 €	2.597.022 € (2.522.664-3.056.940 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<i>Paclitaxel</i>		
		Arzneimittel	18.748,62 €	17.679.949 € (17.173.736-20.810.968 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	1.377,00 €	1.298.511 € (1.261.332-1.528.470 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	224,59 €	211.789 € (205.725-249.295 €)
		<b>Summe</b>	<b>30.222,45 €</b>	<b>28.499.771 €</b> <b>(27.683.765-33.546.920 €)</b>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Leistung bzw. zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Docetaxel	**	Arzneimittel	23.511,17 €	22.171.033 € (21.536.232- 26.097.399 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	1.377,00 €	1.298.511 € (1.261.332- 1.528.470 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<b>Summe</b>	<b>24.888,17 €</b>	<b>23.469.544 €</b> <b>(22.797.564- 27.625.869 €)</b>
Docetaxel + Capecitabin	**	<i>Docetaxel</i>		
		Arzneimittel	18.531,02 €	17.474.752 € (16.974.414- 20.569.432 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	1.377,00 €	1.298.511 € (1.261.332- 1.528.470 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<i>Capecitabin</i>		
		Arzneimittel	2.408,28 €	2.271.010 € (2.205.987- 2.673.193 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	-	-
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<b>Summe</b>	<b>22.316,30 €</b>	<b>21.044.273 €</b> <b>(20.441.733- 24.771.096 €)</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Leistung bzw. zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Doxorubicin	**	Arzneimittel	2.497,50- 3.120,59 €	2.355.143- 2.942.716 € (2.287.710- 3.463.855 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	486,00- 891,00 €	458.298- 840.213 € (445.176- 989.010 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<b>Summe</b>	<b>2.983,50- 4.011,59 €</b>	<b>2.813.441- 3.782.929 € (2.732.886- 4.452.865 €)</b>
Doxorubicin + Cyclophosphamid	**	<i>Doxorubicin</i>		
		Arzneimittel	2.876,58 €	2.712.615 € (2.634.947- 3.193.004 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	729,00 €	687.447 € (667.764- 809.190 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<i>Cyclophosphamid</i>		
		Arzneimittel	418,32 €	394.476 € (383.181- 464.335 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	729,00 €	687.447 € (667.764- 809.190 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<b>Summe</b>	<b>4.752,90 €</b>	<b>4.481.985 € (4.353.656- 5.275.719 €)</b>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Leistung bzw. zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Doxorubicin + Docetaxel	**	<i>Doxorubicin</i>		
		Arzneimittel	3.120,59 €	2.942.716 € (2.858.460-3.463.855 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	891,00 €	840.213 € (816.156-989.010 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<i>Docetaxel</i>		
		Arzneimittel	18.531,02 €	17.474.752 € (16.974.414-20.569.432 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	1.377,00 €	1.298.511 € (1.261.332-1.528.470 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<b>Summe</b>	<b>23.919,61 €</b>	<b>22.556.192 €</b> <b>(21.910.363-26.550.767 €)</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Leistung bzw. zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Doxorubicin + Paclitaxel	**	<i>Doxorubicin</i>		
		Arzneimittel	3.120,59 €	2.942.716 € (2.858.460-3.463.855 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	891,00 €	840.213 € (816.156-989.010 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<i>Paclitaxel</i>		
		Arzneimittel	22.716,76 €	21.421.905 € (20.808.552-25.215.604 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	1.377,00 €	1.298.511 € (1.261.332-1.528.470 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	224,59 €	211.789 € (205.725-249.295 €)
		<b>Summe</b>	<b>28.329,94 €</b>	<b>26.715.134 €</b> <b>(25.950.225-31.446.234 €)</b>
		<i>Doxorubicin (alternative Dosierung)</i>		
		Arzneimittel	2.876,58 €	2.712.615 € (2.634.947-3.193.004 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	729,00 €	687.447 € (667.764-809.190 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<i>Paclitaxel (alternative Dosierung)</i>		
		Arzneimittel	18.748,62 €	17.679.949 € (17.173.736-20.810.968 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	1.377,00 €	1.298.511 € (1.261.332-1.528.470 €)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Leistung bzw. zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	224,59 €	211.789 € (205.725-249.295 €)
		<b>Summe</b>	<b>23.955,79 €</b>	<b>22.590.310 €</b> <b>(21.943.504-26.590.927 €)</b>
Caelyx®	**	Arzneimittel	46.068,36 €	43.442.463 € (42.198.618-51.135.880 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	1.053,00 €	992.979 € (964.548-1.168.830 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<b>Summe</b>	<b>47.121,36 €</b>	<b>44.435.442 €</b> <b>(43.163.166-52.304.710 €)</b>
Myocet® + Cyclophosphamid	**	<i>Myocet®</i>		
		Arzneimittel	55.182,00 €	52.036.626 € (50.546.712-61.252.020 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	1.377,00 €	1.298.511 € (1.261.332-1.528.470 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<i>Cyclophosphamid</i>		
		Arzneimittel	790,16 €	745.121 € (723.787-877.078 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	1.377,00 €	1.298.511 € (1.261.332-1.528.470 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
<b>Summe</b>	<b>58.726,16 €</b>	<b>55.378.769 €</b> <b>(53.793.163-65.186.038 €)</b>		



Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Leistung bzw. zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Epirubicin (dosisintensive Behandlung)	**	Arzneimittel	4.951,03 €	4.668.821 € (4.535.143-5.495.643 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	567,00 €	534.681 € (519.372-629.370 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<b>Summe</b>	<b>5.518,03 €</b>	<b>5.203.502 €</b> <b>(5.054.515-6.125.013 €)</b>
Epirubicin (konventionelle Dosierung)	**	Arzneimittel	5.045,70-5.129,76 €	4.758.095-4.837.364 € (4.621.861-5.694.034 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	891,00-1.296,00 €	840.213-1.222.128 € (816.156-1.438.560 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<b>Summe</b>	<b>5.936,70-6.425,76 €</b>	<b>5.598.308-6.059.492 €</b> <b>(5.438.017-7.132.594 €)</b>
Epirubicin + Cyclophosphamid	**	<i>Epirubicin</i>		
		Arzneimittel	5.129,76-5.494,97 €	4.801.455-5.143.292 € (4.698.860-5.995.012 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	1.053,00-1.296,00 €	985.608-1.213.056 € (964.548-1.413.936 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Leistung bzw. zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
		<i>Cyclophosphamid</i>		
		Arzneimittel	604,24-743,68 €	565.569-696.084 € (553.484-811.355 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	1.053,00-1.296,00 €	985.608-1.213.056 € (964.548-1.413.936 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<b>Summe</b>	<b>8.205,21-8.465,44 €</b>	<b>7.680.077-7.923.652 €</b> <b>(7.515.972-9.235.795 €)</b>
Epirubicin + Docetaxel	**	<i>Epirubicin</i>		
		Arzneimittel	5.494,97 €	5.143.292 € (5.033.393-5.995.012 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	1.053,00 €	985.608 € (964.548-1.148.823 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<i>Docetaxel</i>		
		Arzneimittel	18.531,02 €	17.345.035 € (16.974.414-20.217.343 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	1.377,00 €	1.288.872 € (1.261.332-1.502.307 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<b>Summe</b>	<b>26.455,99 €</b>	<b>24.762.807 €</b> <b>(24.233.687-28.863.485 €)</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Leistung bzw. zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Epirubicin + Paclitaxel	**	<i>Epirubicin</i>		
		Arzneimittel	5.129,76 €	4.801.455 € (4.698.860-5.596.568 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	1.296,00 €	1.213.056 € (1.187.136-1.413.936 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<i>Paclitaxel</i>		
		Arzneimittel	18.748,62 €	17.548.708 € (17.173.736-20.454.744 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	1.377,00 €	1.288.872 € (1.261.332-1.502.307 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	224,59 €	210.217 € (205.725-245.028 €)
		<b>Summe</b>	<b>26.775,97 €</b>	<b>25.062.308 €</b> <b>(24.526.789-29.212.584 €)</b>
Mitoxantron	**	Arzneimittel	5.610,68 €	5.251.596 € (5.139.383-6.121.252 €)
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen Infusionslösung	1.377,00 €	1.288.872 € (1.261.332-1.502.307 €)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	-	-
		<b>Summe</b>	<b>6.987,68 €</b>	<b>6.540.468 €</b> <b>(6.400.715-7.623.559 €)</b>
<p>a: Berechnungen jeweils inklusive Verwurf</p> <p>**Erwachsene Patienten 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</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs</p>				

### **Berechnung der GKV–Jahrestherapiekosten insgesamt**

Die Jahrestherapiekosten der verschiedenen Therapien setzen sich zusammen aus den Kosten je Arzneimittel, sonstigen GKV-Leistungen (Abschnitt 3.3.3) sowie den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Abschnitt 3.3.4). Die Kosten je Arzneimittel ergeben sich aus dem Preis pro Durchstechflasche und der verbrauchten Anzahl an Durchstechflaschen inklusive Verwurf. Für Capecitabin sind der Verbrauch an Tabletten pro Jahr und der Preis pro Packung maßgebend für die Arzneimittelkosten.

Die Kosten pro Behandlungszyklus wurden nicht gerundet, erst die finalen GKV-Jahrestherapiekosten wurden auf ganze Eurobeträge gerundet.

### **3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen**

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Therapie des fortgeschrittenen TNBC ist nach Jahrzehnten der Stagnation durch die Zulassung von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel wieder erstmalig im Wandel. Mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel steht nun eine neue, wirksame und verträgliche Therapieform für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, zur Verfügung. [1]

Im Folgenden werden Faktoren dargestellt, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel haben können.

Der Einsatz von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel kann durch Präferenzen von Patienten und behandelnden Ärzten für alternative Therapien eingeschränkt werden.

Wie bereits dargestellt, gab es beim fortgeschrittenen TNBC seit langer Zeit keine neuen Therapiemöglichkeiten, die einen deutlichen Vorteil beim Gesamtüberleben zeigen konnten. Derzeit befinden sich jedoch einige zielgerichtete Therapien in klinischen Untersuchungen. Hierfür werden, wie auch seitens der AGO empfohlen, viele Patienten mit fortgeschrittenem

TNBC in klinische Studien eingeschlossen und kommen daher nicht für den Einsatz von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel in der Routineversorgung in Frage. [29]

Laut Fachinformationen liegen für Atezolizumab bzw. nab-Paclitaxel außer bei Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile, sowie bei nab-Paclitaxel ein Ausgangswert der Neutrophilenzahl von  $< 1.500$  Zellen/mm<sup>3</sup>, keine weiteren Kontraindikationen vor. [1, 27] Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt, da Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch einen Teil der Behandlung erhalten haben. Dieser Anteil ist innerhalb der Versorgung der Zielpopulation abgebildet.

Es liegen keine Daten zu Patientenpräferenzen für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel vor, weshalb diesbezüglich keine Angaben gemacht werden können.

Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt werden wird.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aufgrund der genannten Faktoren ist davon auszugehen, dass der Versorgungsanteil geringer ausfallen wird als in Abschnitt 3.2.5 angegeben. Dies hat zur Folge, dass auch die Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel von den Angaben in Abschnitt 3.3.5 abweichen werden. Insgesamt lässt sich aus den obigen Ausführungen allerdings keine fundierte Aussage zu der zukünftigen Versorgungssituation mit dieser Kombination machen.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

#### Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zu den jeweiligen Dosierungen wurden der entsprechenden Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)) bzw. auf der Homepage der einzelnen Hersteller zu finden sind. [1, 5-9, 11, 13-16, 18] Für nab-Paclitaxel wurde der in der für die Nutzenbewertung relevanten Studie IMpassion130 eingesetzte Behandlungsmodus herangezogen. [2] Für Kombinationstherapien, zu denen keinen Informationen in den Fachinformationen vorlagen, wurden die S3-Leitlinie, Therapieprotokolle aus der DGHO-Leitlinie und Fachliteratur für Dosierungsempfehlungen herangezogen. [3, 4, 10, 17]

#### Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Die Eignung von DDD zur Bestimmung der Dosierung der aufgeführten Wirkstoffe wurde als unzureichend eingestuft. Aus diesem Grund wurden die im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße Dosierung pro Zyklus und Dosierung pro m<sup>2</sup> KOF bzw. pro kg verwendet. Zur Definition der „Standardpatientin“ wurde auf die Daten des Statistischen Bundesamtes (Mikrozensus 2017) sowie auf die darauf basierende Formel von Dubois & Dubois zurückgegriffen. [20, 21]

**Beschreibung für Abschnitt 3.3.3**

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe berechnet. [23] Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und § 130a SGB V) wurden angerechnet, um die tatsächlichen Kosten für die GKV exakt zu bestimmen. [24] Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 01.07.2019 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €). [23] Ein möglicher Verwurf bei der Berechnung der Einzeldosierungen für eine Standardpatientin mit einer KOF von 1,76 m<sup>2</sup> bzw. einem Gewicht von 68,7 kg wurde berücksichtigt. Die Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen sind der Anlage 3 des GKV-Spitzenverbands entnommen. [26]

**Beschreibung für Abschnitt 3.3.4**

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung im Hinblick auf Prä- und Begleitmedikationen durchsucht und gegebenenfalls wurden noch weitere Informationen aus der Fachliteratur herangezogen. [1, 5-9, 11, 13-16, 18, 27, 28] Auf eine Aufführung möglicher Leistungen, die nicht unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Verbindung stehen, wurde verzichtet. Arzneimittelkosten für die aufgeführten Prä- und Zusatzmedikationen wurden auf Grundlage der Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (Stand: 01.07.2019) berechnet. [23]

**Beschreibung für Abschnitt 3.3.5**

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet. Kosten für die parenteral anzuwendenden Arzneimittel und die möglichen zusätzlich notwendigen medikamentösen GKV-Leistungen wurden unter Berücksichtigung des Verwurfes berechnet.

**Beschreibung für Abschnitt 3.3.6**

Zur Darstellung des Versorgungsanteils mit Atezolizumab wurden Angaben aus Fachinformationen und Leitlinien herangezogen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Roche Registration GmbH. Tecentriq® 840 mg: Fachinformation [online]. Stand: 09.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 09.09.2019]. 2019.

2. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report WO29522 (IMpassion130): A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in combination with nab-paclitaxel compared with placebo with nab-paclitaxel for patients with previously untreated metastatic triple-negative breast cancer. Report No. 1085705, August 2018. Stand: 29.08.2018. 2018.

3. Seidman, A. D., Berry, D., Cirrincione, C., Harris, L., Muss, H. et al. Randomized Phase III Trial of Weekly Compared With Every-3-Weeks Paclitaxel for Metastatic Breast Cancer, With Trastuzumab for all HER-2 Overexpressors and Random Assignment to Trastuzumab or Not in HER-2 Nonoverexpressors: Final Results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9840. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(10): 1642-1649.

4. Miller, K., Wang, M., Gralow, J., Dickler, M., Cobleigh, M. et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine* 2007; 357(26): 2666-76.

5. Roche Registration GmbH. Avastin®: Fachinformation [online]. Stand: 04.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2019.

6. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Gemcitabin Kabi: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2015.

7. Aventis Pharma S.A. TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml: Fachinformation [online]. Stand: 02.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2019.

8. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Capecitabin medac 150/300/500 mg: Fachinformation [online]. Stand: 02.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2019.



9. Bendalis GmbH. Doxorubicinhydrochlorid 2mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 05.07.2019]. 2014.
10. 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: 18.09.2019]. 2019.
11. Haemato Pharm AG. Paclitaxel HAEMATO: Fachinformation [online]. Stand: 03.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2013.
12. Biganzoli, L., Cufer, T., Bruning, P., Coleman, R., Duchateau, L. et al. Doxorubicin and Paclitaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide as First-Line Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2002; 20(14): 3114-3121.
13. Janssen-Cilag International NV. Caelyx<sup>®</sup> 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2018. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2018.
14. TEVA B.V. Myocet 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2015.
15. onkovis GmbH. Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2014.
16. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Novantron<sup>®</sup> 10 mg/ 5 ml, Novantron<sup>®</sup> 20 mg/10 m: Fachinformation [online]. Stand: 10.2018. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2018.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. Stand: 01.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/pdf/index.pdf> [Zugriff: 22.05.2019]. 2018.
18. Baxter Oncology GmbH. Endoxan: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2015.

19. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Ausgabe [online]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile) [Zugriff: 12.06.2019]. 2017.
20. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung [online]. Stand: 08.2018. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?blob=publicationFile&v=4> [Zugriff: 12.06.2019]. 2018.
21. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-11.
22. Fricke, U., Günther, J., Niepraschk-von Dollen, K., Zawinell, A., WiDO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung 18. überarbeitete Auflage - Berlin, 2019 [online]. Stand: 05.2019. URL: <https://www.wido.de/publikationen-produkte/arszneimittel-klassifikation/> [Zugriff: 25.06.2019]. 2019.
23. Lauer-Fischer. WEBAPO LAUER-Taxe [online]. Stand: 01.07.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 17.09.2019]. 2019.
24. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 6. Mai 2019 (BGBl. I S. 646) geändert worden ist [online]. Stand: 22.03.2019. URL: [http://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/SGB\\_5.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf) [Zugriff: 02.08.2019]. 2019.
25. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband e.V. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 [online]. Stand: 20.06.2013. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arszneimittel/rahmenvertraege/apotheke/AM\\_2013-06-20\\_Vereinbarung\\_Apothekenabschlag\\_130.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arszneimittel/rahmenvertraege/apotheke/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf) [Zugriff: 23.10.2018]. 2013.
26. GKV-Spitzenverband e.V. Anlage 3 - Preisbildung für parenterale Lösungen [online]. Stand: 01.01.2015. URL: (<https://www.gkv->

[spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage 3 zur Hilfstaxe Stand 01012015.pdf](http://spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf)) [Zugriff: 29.10.2018]. 2015.

27. Celgene Europe BV. Abraxane® 5 mg/ml: Fachinformation [online]. Stand: 07.2018. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2018.

28. Kliniken Essen Mitte (KEM). Standards der systemischen Therapie 2019 bei gynäkologischen Tumoren inklusive des Mammakarzinoms - Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie Klinik für Senologie/Brustzentrum [online]. Stand: 02.2019. URL: [https://kem-med.com/wp-content/uploads/2019/02/Chemostandard\\_2019\\_komplett.pdf](https://kem-med.com/wp-content/uploads/2019/02/Chemostandard_2019_komplett.pdf) [Zugriff: 05.07.2019]. 2019.

29. 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: 11.06.2019]. 2019.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang I der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu Tecentriq<sup>®</sup> entnommen. [1] Dabei wurden die für die Indikation TNBC relevanten Passagen der Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt.

#### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen**

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

#### **PD-L1-Testung bei Patienten mit UC und TNBC**

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

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tecentriq beträgt 840 mg verabreicht als intravenöse Infusion, gefolgt von 100 mg/m<sup>2</sup> nab-Paclitaxel. Bei jedem 28-Tage-Zyklus wird Tecentriq an den Tagen 1 und 15 verabreicht und nab-Paclitaxel an den Tagen 1, 8 und 15. Bitte beachten Sie für die Arzneimittel der Kombinationstherapie die jeweiligen Fachinformationen (siehe auch Abschnitt 5.1).

#### *Dauer der Behandlung*

Für TNBC wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq fortzuführen, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Verspätete oder versäumte Dosen*

Wenn eine geplante Dosis von Tecentriq versäumt wurde, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen. Das Anwendungsschema muss so angepasst werden, dass das entsprechende Intervall zwischen den Dosen eingehalten wird.

*Dosisanpassung während der Behandlung*

Eine Dosisreduktion von Tecentriq wird nicht empfohlen.

*Dosisverzögerung oder Absetzen (Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)*

Tabelle 3-57: Hinweise zur Dosisanpassung von Tecentriq

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
<b>Pneumonitis</b>	Grad 2	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
<b>Hepatitis</b>	Grad 2: (ALT oder AST $> 3$ bis $5$ x obere Grenze des Normalwerts [ULN]) oder Bilirubinwert im Blut $> 1,5$ bis $3$ x ULN)	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4: (ALT oder AST $> 5$ x ULN) oder Bilirubinwert im Blut $> 3$ x ULN)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
<b>Kolitis</b>	Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um $\geq 4$ Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) oder Symptomatische Kolitis	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 Diarrhoe oder Kolitis (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
<b>Hypothyreose oder Hyperthyreose</b>	Symptomatisch	<p>Behandlung mit Tecentriq unterbrechen</p> <p><u>Hypothyreose:</u> Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome durch eine Thyroxin-Ersatztherapie unter Kontrolle gebracht wurden und die TSH-Spiegel abnehmen</p> <p><u>Hyperthyreose:</u> Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome durch ein Thyreostatikum unter Kontrolle gebracht wurden und sich die Schilddrüsenfunktion verbessert</p>
<b>Nebenniereninsuffizienz</b>	Symptomatisch	<p>Behandlung mit Tecentriq unterbrechen</p> <p>Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Symptome innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben und die Dosis von Kortikosteroiden auf <math>\leq 10</math> mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und der Patient unter der Ersatztherapie stabil ist</p>
<b>Hypophysitis</b>	Grad 2 oder 3	<p>Behandlung mit Tecentriq unterbrechen</p> <p>Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Symptome innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben und die Dosis von Kortikosteroiden auf <math>\leq 10</math> mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und der Patient unter der Ersatztherapie stabil ist</p>
	Grad 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
<b>Typ-1-Diabetes mellitus</b>	Grad 3 oder 4 Hyperglykämie (Nüchtern-glucose von $> 250$ mg/dl oder $13,9$ mmol/l)	<p>Behandlung mit Tecentriq unterbrechen</p> <p>Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald durch eine Insulin-Ersatztherapie eine Kontrolle des Stoffwechsels erreicht wurde</p>

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
<b>Infusionsbedingte Reaktionen</b>	Grad 1 oder 2	Infusionsgeschwindigkeit verringern oder die Behandlung unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald das Ereignis abgeklungen ist
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
<b>Hautausschlag</b>	Grad 3	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald der Hautausschlag abgeklungen ist und die Kortikosteroid-Dosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
<b>Myasthenes Syndrom/Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom und Meningoenzephalitis</b>	Alle Grade	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
<b>Pankreatitis</b>	Grad 3 oder 4 Erhöhung der Serumamylase- oder Lipase-Spiegel ( $> 2 \times$ ULN) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Serumamylase- und Lipase-Spiegel innerhalb von 12 Wochen wieder auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben oder die Symptome der Pankreatitis abgeklungen sind, und die Kortikosteroid-Dosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 oder jeglicher Grad rezidivierender Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
<b>Myokarditis</b>	Grad 2	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Symptome innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 und 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
<b>Nephritis</b>	Grad 2 (Kreatininspiegel > 1,5 – 3,0 x gegenüber Behandlungsbeginn oder > 1,5 – 3,0 x ULN)	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4 (Kreatininspiegel > 3,0 x gegenüber Behandlungsbeginn oder > 3,0 x ULN)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
<b>Myositis</b>	Grad 2 oder 3	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen
	Grad 4 oder Grad 3 rezidivierender Myositis	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
<b>Andere immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	Grad 2 oder 3	Behandlung unterbrechen bis sich die Nebenwirkungen innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 - 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 oder wiederkehrende Grad 3	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen (außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können)
Anmerkung: Nebenwirkungsgrade entsprechen den Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4) des National Cancer Instituts.		

Spezielle Patientengruppen*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecentriq bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.



### *Ältere Patienten*

Gemäß den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren keine Dosisanpassung von Tecentriq erforderlich (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation).

### *Nierenfunktionsstörung*

Gemäß den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Daten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Population zuzulassen.

### *Leberfunktionsstörung*

Gemäß den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Tecentriq wurde bisher nicht bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung untersucht (Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### *ECOG-Performance-Status $\geq 2$ (Eastern Cooperative Oncology Group)*

Patienten mit einem ECOG-Performance-Status  $\geq 2$  waren aus den klinischen Studien zu NSCLC, TNBC und Zweitlinien-UC ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

### Art der Anwendung

Tecentriq wird intravenös angewendet. Die Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden.

Die Initialdosis von Tecentriq muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wird die erste Infusion gut vertragen, kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen.

Hinweise zur Verdünnung und Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Atezolizumab oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Handelsname und die Chargennummer des verabreichten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte dokumentiert werden.

### Immunvermittelte Nebenwirkungen

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Atezolizumab waren mit Unterbrechung der Behandlung mit Atezolizumab und Einleitung einer Kortikosteroidbehandlung und/oder unterstützender Therapie reversibel. Es wurden immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet, die mehr als ein Körpersystem betrafen. Immunvermittelte Nebenwirkungen durch Atezolizumab können auch nach der letzten Dosis Atezolizumab auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen müssen gründliche Untersuchungen zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen vorgenommen werden. Abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und Kortikosteroide sind zu verabreichen. Nach Besserung auf  $\leq$  Grad 1 sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von  $\geq 1$  Monat auszuschleichen. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien von Patienten, deren immunvermittelte Nebenwirkungen nicht mit einer systemischen Kortikosteroidanwendung unter Kontrolle gebracht werden konnten, kann die Gabe anderer systemischer Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden.

Atezolizumab muss dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine immunvermittelte Nebenwirkung Grad 3 erneut auftritt sowie bei jeder immunvermittelten Nebenwirkung Grad 4, außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

### Immunvermittelte Pneumonitis

Fälle von Pneumonitis, einschließlich tödlicher Fälle, wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Pneumonitis von Grad 2 zu unterbrechen und eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich die Symptome auf  $\leq$  Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von  $\geq 1$  Monat auszuschleichen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf  $\leq$  Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq 10$  mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Bei Auftreten einer Pneumonitis von Grad 3 oder 4 muss die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

### Immunvermittelte Hepatitis

Fälle von Hepatitis, einige mit tödlichem Ausgang, wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis zu überwachen.

Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT) und Bilirubin sind vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung mit Atezolizumab in regelmäßigen Abständen und wenn klinisch indiziert zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist zu unterbrechen, wenn Grad 2-Ereignisse (ALT oder AST  $> 3$  bis  $5 \times$  ULN oder Bilirubin im Blut  $> 1,5$  bis  $3 \times$  ULN) länger als 5 bis 7 Tage anhalten, und eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich das unerwünschte Ereignis auf  $\leq$  Grad 1 verbessert, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von  $\geq 1$  Monat auszuschleichen.

Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf  $\leq$  Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq 10$  mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Ereignissen von Grad 3 oder Grad 4 dauerhaft abzusetzen (ALT oder AST  $> 5,0 \times$  ULN oder Bilirubin im Blut  $> 3 \times$  ULN).

### Immunvermittelte Kolitis

Fälle von Diarrhoe oder Kolitis wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Kolitis zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um  $\geq 4$  Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) oder Kolitis (symptomatisch) zu unterbrechen. Bei Grad 2 Diarrhoe oder Kolitis ist bei anhaltenden Symptomen über 5 Tage oder bei Wiederauftreten der Symptome eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten. Bei Grad 3 Diarrhoe oder Kolitis ist eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Nach einer Besserung der Symptome sollte eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents eingeleitet werden. Wenn sich die Symptome auf  $\leq$  Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von  $\geq 1$  Monat auszuschleichen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf  $\leq$  Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq 10$  mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Diarrhoe oder Kolitis von Grad 4 (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert) dauerhaft abzusetzen.

### Immunvermittelte Endokrinopathien

Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis und Typ-1-Diabetes mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien zu überwachen. Die Schilddrüsenfunktion ist vor und regelmäßig während der Behandlung mit Atezolizumab zu überwachen. Für Patienten mit auffälligen Ergebnissen aus Schilddrüsenfunktionstests zu Behandlungsbeginn ist eine geeignete Behandlung in Betracht zu ziehen.

Asymptomatische Patienten mit auffälligen Ergebnissen aus Schilddrüsenfunktionstests können mit Atezolizumab behandelt werden. Bei symptomatischer Hypothyreose ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie nach Bedarf einzuleiten. Eine isolierte Hypothyreose kann durch eine Ersatztherapie und ohne Kortikosteroide behandelt werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und ein Thyreostatikum nach Bedarf anzuwenden. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome unter Kontrolle sind und sich die Schilddrüsenfunktion verbessert.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Wenn sich die Symptome auf  $\leq$  Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von  $\geq$  1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf  $\leq$  Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq$  10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und wenn der Patient unter der Ersatztherapie (falls notwendig) stabil ist.

Bei Hypophysitis Grad 2 oder 3 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Bei Bedarf sollte eine Hormonsubstitutionstherapie eingeleitet werden. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Wenn sich die Symptome auf  $\leq$  Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von  $\geq$  1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf  $\leq$  Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq$  10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und wenn der Patient unter der Ersatztherapie (falls notwendig) stabil ist. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Hypophysitis Grad 4 dauerhaft abzusetzen.

Bei Typ-1-Diabetes mellitus ist eine Behandlung mit Insulin einzuleiten. Bei Hyperglykämie  $\geq$  Grad 3 (Nüchtern-glucose  $> 250$  mg/dl oder  $13,9$  mmol/l) ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn durch eine Insulin-Ersatztherapie der Stoffwechsel wieder unter Kontrolle ist.

#### Immunvermittelte Meningoenzephalitis

Das Auftreten von Meningoenzephalitis wurde in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome einer Meningitis oder Enzephalitis zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Meningitis oder Enzephalitis jeglichen Grades dauerhaft abzusetzen. Eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) ist einzuleiten. Nach einer Verbesserung der Symptome sollte eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents eingeleitet werden.

#### Immunvermittelte Neuropathien

Das Auftreten des myasthenen Syndroms/der Myasthenia gravis oder des Guillain-Barré-Syndroms, die lebensbedrohlich sein können, wurden bei Patienten beobachtet, die mit Atezolizumab behandelt wurden. Die Patienten sind auf Symptome einer motorischen oder sensorischen Neuropathie zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei myasthenem Syndrom/Myasthenia gravis oder Guillain-Barré-Syndrom jeglichen Grades dauerhaft abzusetzen. Die Einleitung systemischer Kortikosteroide mit einer Dosis von 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist in Betracht zu ziehen.

#### Immunvermittelte Pankreatitis

Das Auftreten von Pankreatitis, einschließlich eines Anstiegs der Amylase- und Lipase-Spiegel im Serum, wurde in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer akuten Pankreatitis zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei  $\geq$  Grad 3 erhöhten Amylase- oder Lipase-Spiegeln im Serum ( $> 2 \times$  ULN) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) ist einzuleiten. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich die Amylase- und Lipase-Spiegel im Serum innerhalb von 12 Wochen wieder auf  $\leq$  Grad 1 verbessern oder die Symptome der Pankreatitis abgeklungen sind und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq 10$  mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit

Atezolizumab ist bei Grad 4 Pankreatitis oder bei rezidivierender Pankreatitis jeglicher Grade dauerhaft abzusetzen.

#### Immunvermittelte Myokarditis

Das Auftreten von Myokarditis wurde in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Myokarditis zu überwachen.

Bei Myokarditis Grad 2 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in einer Dosis von 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf  $\leq$  Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq$  10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Bei Myokarditis Grad 3 oder 4 ist die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abzusetzen.

#### Immunvermittelte Nephritis

Das Auftreten von Nephritis wurde in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Änderungen der Nierenfunktion zu überwachen.

Bei Nephritis Grad 2 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in einer Dosis von 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf  $\leq$  Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq$  10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Bei Nephritis Grad 3 oder 4 ist die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abzusetzen.

#### Immunvermittelte Myositis

Fälle von Myositis, einschließlich tödlicher Fälle, wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Myositis zu überwachen.

Bei Myositis Grad 2 oder 3 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit Kortikosteroiden (1 - 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents) einzuleiten. Wenn sich die Symptome auf  $\leq$  Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide, wie klinisch indiziert, auszuschleichen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf  $\leq$  Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq$  10 mg/Tag orales Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Myositis Grad 4 oder rezidivierender Myositis Grad 3 dauerhaft abzusetzen oder, wenn die Kortikosteroid-Dosis

nicht innerhalb von 12 Wochen nach Auftreten auf ein Äquivalent von  $\leq 10$  mg/Tag Prednison verringert werden konnte.

### Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen von Grad 1 oder 2 ist die Infusionsgeschwindigkeit zu reduzieren oder die Behandlung zu unterbrechen. Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen von Grad 3 oder 4 ist Atezolizumab dauerhaft abzusetzen. Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen von Grad 1 oder 2 können Atezolizumab unter engmaschiger Überwachung weiterhin erhalten; eine Prämedikation mit einem Antipyretikum und Antihistaminikum kann in Erwägung gezogen werden.

### Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

#### *Anwendung von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel beim metastasierten TNBC*

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

### Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, Pneumonitis in der Vorgeschichte, aktive Gehirnmetastasen, HIV, Infektion mit Hepatitis B oder Hepatitis C, Patienten mit erheblichen kardiovaskulären Erkrankungen und Patienten mit unzureichender hämatologischer Funktion bzw. unzureichenden Funktionen von Endorganen. Patienten, denen innerhalb von 28 Tagen vor Aufnahme in die Studie ein attenuierter Lebendimpfstoff verabreicht wurde, sowie Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor Aufnahme in die Studie systemische immunstimulierende Arzneimittel oder innerhalb von 2 Wochen vor Aufnahme in die Studie systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen.

### Patientenpass

Jeder Arzt, der Tecentriq verschreibt, muss mit der Fachinformation und den Behandlungsempfehlungen vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Tecentriq mit dem Patienten besprechen. Dem Patienten wird ein Patientenpass ausgehändigt und er wird aufgefordert, diesen immer bei sich zu tragen.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Interaktionsstudien mit Atezolizumab durchgeführt. Da Atezolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten.

Eine Verwendung systemischer Kortikosteroide oder Immunsuppressiva vor Behandlungsbeginn mit Atezolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Atezolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Atezolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für 5 Monate nach der Behandlung mit Atezolizumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

#### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Atezolizumab bei Schwangeren vor. Bisher wurden keine Entwicklungs- und Reproduktionsstudien mit Atezolizumab durchgeführt. In tierexperimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass die Hemmung des PD-L1/PD-1-Signalweges in Schwangerschaft-Mausmodellen zu einer immunvermittelten Abstoßungsreaktion gegen den sich entwickelnden Fetus und zum fetalen Tod führen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko hin, dass die Verabreichung von Atezolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fruchtschädigende Wirkung, einschließlich erhöhter Abort- oder Totgeburtsraten, haben kann.

Von humanen Immunglobulinen G1 (IgG1) ist bekannt, dass sie die Plazentaschranke passieren; daher besteht die Möglichkeit, dass Atezolizumab, ein IgG1, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fetus übergehen kann.

Atezolizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Atezolizumab ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Atezolizumab in die Muttermilch übergeht. Atezolizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der erwartungsgemäß in der menschlichen Vormilch und in geringen Konzentrationen auch in der Muttermilch enthalten ist. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Tecentriq zu unterbrechen



ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Atezolizumab auf die Fertilität verfügbar. Es wurden keine Toxizitätsstudien zur Untersuchung des Einflusses von Atezolizumab auf die Reproduktion und auf die Entwicklung durchgeführt. Jedoch zeigten Daten einer 26-wöchigen Toxizitätsstudie mit Mehrfachdosen von Atezolizumab eine Auswirkung auf den Menstruationszyklus, bei einer geschätzten mittleren Exposition (AUC), die dem 6-Fachen der AUC von Patienten in der empfohlenen Dosierung entsprach. Dieser Effekt war reversibel (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Eine Auswirkung auf die männlichen Fortpflanzungsorgane wurde nicht beobachtet.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Tecentriq hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen eine Fatigue auftritt, sind anzuweisen, bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### **Überdosierung**

Es liegen keine Informationen zu Überdosierungen von Atezolizumab vor.

Im Fall einer Überdosierung sind die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung ist einzuleiten.

### **Inkompatibilitäten**

Da keine Studien zur Kompatibilität vorliegen, darf das Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

#### Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität ist ab dem Zeitpunkt der Zubereitung für bis zu 24 Stunden bei  $\leq 30$  °C und für bis zu 30 Tage bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die zubereitete Infusionslösung sofort zu verwenden. Falls die Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen

vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 8 Stunden bei Raumtemperatur ( $\leq 25$  °C) nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Tecentriq enthält keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe oder bakteriostatisch wirkende Substanzen und muss unter aseptischen Bedingungen von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen.

#### Aseptische Zubereitung, Handhabung und Aufbewahrung

Eine aseptische Handhabung ist bei der Zubereitung der Infusion sicherzustellen. Die Zubereitung ist:

- unter aseptischen Bedingungen durch geschultes Personal, gemäß den Regeln der guten Herstellungspraxis, insbesondere in Bezug auf die aseptische Zubereitung von Parenteralia, durchzuführen.
- unter einem Laminar-Flow-Abzug oder an einer biologischen Sicherheitswerkbank, unter Einhaltung der Standard-Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Handhabung intravenöser Substanzen, herzustellen.
- nach erfolgter Zubereitung der Lösung zur intravenösen Infusion angemessen zu lagern, um die Aufrechterhaltung der aseptischen Bedingungen sicherzustellen.

Nicht schütteln.

#### Hinweise zur Verdünnung

Für die empfohlene Dosis von 840 mg: 14 ml Konzentrat von Tecentriq aus der Durchstechflasche entnehmen und in einem 250-ml-Polyvinylchlorid(PVC)-, Polyolefin(PO)-, Polyethylen(PE)- oder Polypropylen(PP)-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnen. Nach der Verdünnung sollte 1 ml der Lösung ca. 3,2 mg Tecentriq (840 mg/264 ml) enthalten.

Der Beutel sollte vorsichtig umgedreht werden, um die Lösung ohne Schaumbildung zu mischen. Die Infusion ist nach der Zubereitung umgehend zu verabreichen (siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation).

Arzneimittel für die parenterale Anwendung sind vor der Anwendung optisch auf Schwebstoffe und Verfärbungen zu überprüfen. Wenn Schwebstoffe oder Verfärbungen bemerkt werden, darf die Lösung nicht verwendet werden.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Tecentriq und Infusionsbeuteln mit Oberflächen aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyolefin (PO), Polyethylen (PE) oder Polypropylen (PP) beobachtet. Auch bei In-Line-Filtern aus Polyethersulfon oder Polysulfon sowie bei Infusionssets und anderen Infusionshilfsmitteln aus PVC, PE, Polybutadien oder Polyetherurethan wurden keine Inkompatibilitäten festgestellt. Die Verwendung von In-Line-Filtern ist optional.

Andere Arzneimittel nicht über denselben Infusionskatheter verabreichen.

### Beseitigung

Die Freisetzung von Tecentriq in die Umwelt ist so gering wie möglich zu halten. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation). In der Fachinformation im Abschnitt 4.2 ist dazu beschrieben: Tecentriq darf nur unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Krebstherapie eingeleitet und angewendet werden.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen. [1]

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Folgende “Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID [2] genannt:

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Tecentriq muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in jedem Mitgliedsstaat den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verteilungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit und Bereitstellung von Informationen zu Anzeichen und Symptomen wichtiger identifizierter Risiken von Atezolizumab einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Typ-1-Diabetes mellitus, Neuropathie, Meningoenzephalitis, Pankreatitis und infusionsbedingter Reaktionen, und wie diese zu behandeln sind.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Tecentriq in den Verkehr gebracht wird, sowohl alle Angehörigen von Gesundheitsberufen, die Tecentriq voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle

Patienten, die mit Tecentriq behandelt werden, und deren Betreuungspersonen Zugang zu folgenden Schulungsmaterialien erhalten bzw. ihnen diese zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen soll beinhalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels,
- Anleitung für Angehörige von Gesundheitsberufen.

Die Anleitung für Angehörige von Gesundheitsberufen soll folgende Kernaussagen enthalten:

- Relevante Informationen (z.B. Schwere, Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Auftreten, Reversibilität, soweit zutreffend) für folgende Sicherheitsrisiken in Zusammenhang mit der Anwendung von Tecentriq:
  - Immunvermittelte Hepatitis
  - Immunvermittelte Pneumonitis
  - Immunvermittelte Kolitis
  - Immunvermittelte Pankreatitis
  - Immunvermittelte Endokrinopathien (Typ-1-Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz und Hypophysitis)
  - Immunvermittelte Neuropathien (Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenes Syndrom/Myasthenia gravis)
  - Immunvermittelte Meningoenzephalitis
  - Immunvermittelte Myokarditis
  - Immunvermittelte Nephritis
  - Immunvermittelte Myositis
  - Infusionsbedingte Reaktionen
- Beschreibung der Anzeichen und Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen
- Angaben darüber, wie die Sicherheitsbedenken durch geeignetes Monitoring und geeignetes Management minimiert werden können.

- Erinnerung, den Patientenpass an alle Patienten abzugeben, die mit Tecentriq behandelt werden und sie anzuweisen, diesen jedem Angehörigen von Gesundheitsberufen vorzulegen, der sie behandeln könnte.
- Erinnerung, die Patienten/deren Betreuungspersonen über die Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen aufzuklären sowie über die Notwendigkeit, diese sofort ihrem Arzt mitzuteilen.

Der **Patientenpass** soll folgende Kernaussagen enthalten:

- Kurze Einführung zu Atezolizumab (Indikation und Zweck des Passes).
- Information, dass Atezolizumab schwerwiegende Nebenwirkungen während oder nach der Behandlung verursachen kann, die sofort behandelt werden müssen.
- Beschreibung wichtiger Anzeichen und Symptome der folgenden Sicherheitsrisiken und die Erinnerung hinsichtlich der Wichtigkeit, ihren behandelnden Arzt sofort zu informieren, wenn Symptome auftreten, anhalten oder sich verschlechtern:
  - Immunvermittelte Hepatitis
  - Immunvermittelte Pneumonitis
  - Immunvermittelte Kolitis
  - Immunvermittelte Pankreatitis
  - Immunvermittelte Endokrinopathien (Typ-1-Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz und Hypophysitis)
  - Immunvermittelte Neuropathien (Guillain-Barré-Syndrom, myasthenes Syndrom/Myasthenia gravis)
  - Immunvermittelte Meningoenzephalitis
  - Immunvermittelte Myokarditis
  - Immunvermittelte Nephritis
  - Immunvermittelte Myositis
  - Infusionsbedingte Reaktionen
- Warnhinweis für die Patienten hinsichtlich der Wichtigkeit, den Arzt sofort aufzusuchen, wenn bei ihnen einer der aufgeführten Anzeichen oder Symptome auftritt sowie über die Wichtigkeit, nicht zu versuchen, diese selbst zu behandeln.

- Erinnerung, den Patientenpass ständig mit sich zu führen und diesen jedem Angehörigen von Gesundheitsberufen vorzulegen, der sie behandeln könnte.
- Der Patientenpass soll außerdem dazu auffordern, Kontaktinformationen des Arztes einzutragen und einen Warnhinweis für Angehörige von Gesundheitsberufen enthalten, die den Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt behandeln könnten, auch in einer Notfallsituation, dass der Patient Tecentriq erhält.
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens die folgenden Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die finalen OS-Ergebnisse der Studie IMvigor210 einreichen, um die Wirksamkeit von Atezolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom weiter zu untersuchen.	Einreichung der Studienergebnisse: 31. Dezember 2020
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss den abschließenden Studienbericht für die Studie IMvigor130 einreichen, um die Wirksamkeit einer Atezolizumab Monotherapie verglichen mit Atezolizumab plus Carboplatin/Gemcitabin verglichen mit Placebo plus Cisplatin/Gemcitabin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie als geeignet bzw. als ungeeignet angesehen werden, weiter zu untersuchen.	Einreichung der Studienergebnisse: 31. Juli 2021

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht wurden, sind in Tabelle 3-58 dargestellt. [2, 3]

Tabelle 3-58: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans

<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Hepatitis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine identifizierten Risikofaktoren für die Entwicklung einer immunvermittelten Hepatitis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> W040486 (Beobachtungsstudie) Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>



<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Pneumonitis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Allgemeine Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für medikamenteninduzierte ILD assoziiert sein können, beinhalten: höheres Alter, männliches Geschlecht, bereits bestehende Lungenerkrankung, Rauchen, vorangegangene Strahlentherapie, vorangegangene oder begleitende Behandlung mit Medikamenten mit bekannter pulmonaler Toxizität (z. B. einige antimikrobielle, entzündungshemmende und kardiovaskuläre Arzneimittel, Biologika und Chemotherapeutika), entzündliche Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis und entzündliche Darmerkrankungen). Auch die zugrundeliegende maligne Erkrankung selbst kann das Risiko einer Pneumonitis erhöhen und die Diagnosestellung erschweren (Barber et al. 2011; Schwaiblmair et al. 2012).</p> <p>Derzeit sind keine Risikofaktoren bekannt, die individuelle Patienten prädisponieren können, nach Behandlung mit Atezolizumab eine immunvermittelte Pneumonitis zu entwickeln.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p> <p>Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>W040486 (Beobachtungsstudie)</p> <p>Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind:</p> <p>Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>

<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Kolitis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Derzeit sind keine Risikofaktoren bekannt, die individuelle Patienten prädisponieren können, nach Behandlung mit Atezolizumab eine immunvermittelte Kolitis zu entwickeln.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>W040486 (Beobachtungsstudie)</p> <p>Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind:</p> <p>Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>

<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Pankreatitis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Weibliches Geschlecht, jüngeres Alter und bereits bestehende entzündliche Darmerkrankungen können mit einem erhöhten Risiko für medikamenteninduzierte Pankreatitis verbunden sein. (Nitsche et al. 2012, Vinklerova et al. 2010). Derzeit sind keine Risikofaktoren bekannt, die individuelle Patienten prädisponieren können, nach Behandlung mit Atezolizumab eine immunvermittelte Pankreatitis zu entwickeln.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>W040486 (Beobachtungsstudie)</p> <p>Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind:</p> <p>Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>

<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Endokrinopathien (Typ-1-Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz und Hypophysitis)</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Eine italienische Studie bei Erwachsenen im Alter zwischen 30 und 49 Jahren ergab, dass das Risiko für Typ-1-Diabetes bei Männern fast doppelt so hoch war wie bei Frauen (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 1,70 [1,21; 2,38]). (Bruno et al. 2005). Derzeit sind keine Risikofaktoren bekannt, die individuelle Patienten prädisponieren können, nach Behandlung mit Atezolizumab einen immunvermittelten Diabetes zu entwickeln.</p> <p>Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer immunvermittelten Hypo- oder Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz oder Hypophysitis bei individuellen mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>W040486 (Beobachtungsstudie)</p> <p>Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind:</p> <p>Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>

<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Neuropathien (Guillain-Barré-Syndrom, myasthenes Syndrom/Myasthenia gravis)</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung immunvermittelter Neuropathien bei individuellen mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>W040486 (Beobachtungsstudie)</p> <p>Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind:</p> <p>Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>

<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Meningoenzephalitis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer immunvermittelten Meningoenzephalitis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> W040486 (Beobachtungsstudie) Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>

<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Infusionsbedingte Reaktionen</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern ist mit einem erhöhten Risiko für infusionsbedingte Reaktionen assoziiert. (Keating et al. 2014; Thompson et al. 2014). Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung von IRRs bei mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>W040486 (Beobachtungsstudie)</p> <p>Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind:</p> <p>Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>

<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Myokarditis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer immunvermittelten Myokarditis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>W040486 (Beobachtungsstudie)</p> <p>Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind:</p> <p>Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>



<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Nephritis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer immunvermittelten Nephritis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>W040486 (Beobachtungsstudie)</p> <p>Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind:</p> <p>Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>

<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Myositis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer immunvermittelten Myositis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Keine</p>
<b>Wichtiges potentiell Risiko: Anti-Drug-Antikörper</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Risikofaktoren für die Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern sind derzeit nicht bekannt.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.8-Nebenwirkungen</p> <p><b>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Studie GO28915 (OAK)</p>

<b>Wichtiges potentiell Risiko: Embryo-fötale Toxizität</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Die Risikogruppe für das Auftreten von Atezolizumab-bezogener embryo-fötaler Toxizität umfasst weibliche Patienten mit gebärfähigem Potenzial und sich entwickelnde Föten, die während der Schwangerschaft Atezolizumab ausgesetzt sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p><b>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Keine</p>
<b>Fehlende Information: Gleichzeitige Anwendung mit anderen Immunmodulatoren</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Dieses Sicherheitsbedenken, das als fehlende Information erachtet wird, ist als eines der Ausschlusskriterien innerhalb des Abschnitts zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in der E.U. SmPC erwähnt.</p> <p><b>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Studie GO29322</p>

<b>Fehlende Information: Langzeitsicherheit</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Vorgeschlagener Text in der E.U. SmPC Keiner</p> <p><b>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MO29983</li> <li>• MO39171</li> </ul>
<b>Fehlende Information: Gleichzeitige oder sequenzielle Anwendung von Atezolizumab mit intravesikalem Bacillus Calmette-Guérin zur Behandlung des Urothelkarzinoms</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen werden in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Enthält die Formulierung, dass Patienten, welche einen Lebendimpfstoff innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss verabreicht bekamen von klinischen Studien ausgeschlossen waren.</p> <p><b>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Studie WO29635</p>
Quelle: [2, 3]	

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Tecentriq ergeben sich keine weiteren Anforderungen. [1]

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen. [1]

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information, Risk-Management-Plan (EU-RMP), und die Fachinformation Tecentriq (840 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung). [1-3]

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Roche Registration GmbH. Tecentriq® 840 mg: Fachinformation [online]. Stand: 09.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 09.09.2019]. 2019.

2. European Medicines Agency (EMA). Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information Tecentriq®. Stand: 09.2019. 2019.

3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. The EU Risk Management Plan for Tecentriq<sup>®</sup> / Atezolizumab  
Version number 9.1. Date of approval (opinion date): 25.07.2019. 2019.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-59: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Infusion	Die Initialdosis von Tecentriq muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wird die erste Infusion gut vertragen, kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen. (Seite 1, 4.2 Dosis und Art der Anwendung)	ja

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Fachinformation hat den Stand September 2019. [1]

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben*

*Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Es wurde die EBM-Version 2019/3 verwendet. [2]

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Roche Registration GmbH. Tecentriq® 840 mg: Fachinformation [online]. Stand: 09.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 09.09.2019]. 2019.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 2019/3 [online]. Stand: 08.2019. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_3\\_Quartal\\_2019.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2019.pdf) [Zugriff: 02.09.2019]. 2019.