

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Atezolizumab (Tecentriq®)*

Roche Pharma AG

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 19.09.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	34

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population.....	14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population .....	18
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	29
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31

## **Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
1L	Erstlinientherapie (First-Line Therapy)
AG	Aktiengesellschaft
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BRCA	Brustkrebsgen (Breast Cancer Gene)
DOR	Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of Objective Response)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EORTC QLQ-BR23	European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23
EORTC QLQ-C30	European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens
ES-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer)
FDA	Food and Drug Administration
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
nab-Paclitaxel	Albumin-Nanopartikel gebundenes Paclitaxel (Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel)
NE	Nicht bestimmbar (Not Estimable)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PARP-Inhibitor	Poly-ADP-Ribose-Polymerase Inhibitor

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PD-L1 IC+	PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1$ % (IC1/2/3)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PgR	Progesteron-Rezeptor
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcome)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIL	Tumorinfiltrierende Lymphozyten
TNBC	Triple-negativer Brustkrebs (Triple-Negative Breast Cancer)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UC	Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma)
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Roche Pharma AG
<b>Anschrift:</b>	Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Carolin Lübker
<b>Position:</b>	Senior HTA & Value Strategy Manager
<b>Adresse:</b>	Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen
<b>Telefon:</b>	+49 7624 14-2659
<b>Fax:</b>	+49 7624 14-3208
<b>E-Mail:</b>	grenzach.nutzenbewertung@roche.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Roche Registration GmbH
<b>Anschrift:</b>	Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen Deutschland



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Atezolizumab
<b>Handelsname:</b>	Tecentriq®
<b>ATC-Code:</b>	L01XC32

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Atezolizumab (Tecentriq®) ist ein monoklonaler Antikörper gegen PD-L1 und zählt als Immunonkologikum zur Gruppe der Checkpoint-Inhibitoren. Atezolizumab schaltet einen Mechanismus ab, mit dem sich die Tumorzelle der körpereigenen Abwehr entzieht, und ermöglicht so dem Immunsystem, Tumorzellen wieder eliminieren zu können.

Diese Wirkung wird durch die Kombination mit dem Taxan nab-Paclitaxel weiter unterstützt, da neben dem Angriff auf die Zellteilung auch ein Anstieg von T-Zellen und eine erhöhte Aktivierung von TIL erreicht werden. Bei nab-Paclitaxel ist zudem, im Gegensatz zu Paclitaxel und Docetaxel, die Prämedikation mit immunsuppressiven Kortikosteroiden zur Vermeidung lösungsmittel-assoziiertes Hypersensibilisierungen hinfällig, welche die Wirksamkeit der Immuntherapie kompromittieren könnten.

Mit der Kombination aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel steht nun erstmalig eine spezifische Therapieoption 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, zur Verfügung. Das Therapieprinzip dieser Kombination unterscheidet sich grundlegend von denen der derzeit für die Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses im Allgemeinen, d.h. unabhängig vom Brustkrebssubtyp, zugelassenen Therapieoptionen. Bis auf den monoklonalen Antikörper Bevacizumab beruht die antitumorale Wirkung der derzeit verfügbaren Arzneimittel auf einem Angriff auf die Teilungs- und konsekutiv die Lebensfähigkeit von Zellen. Bevacizumab wirkt über die Hemmung der Neoangiogenese zwar zielgerichteter auf den Tumor und der PARP-Inhibitor Olaparib spezifisch bei Patienten mit BRCA-mutiertem Tumor; spezifisch im hier vorliegenden Anwendungsgebiet wirken sie damit jedoch nicht.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
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.	26.08.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“		
TNBC: Triple-negativer Brustkrebs; PD-L1: Programmed Death Ligand 1		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder</li> <li>• die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, <b>und deren Tumoren eine PD-L1-Expression <math>\geq 5\%</math> aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).</b></li> </ul>	<p>21.09.2017</p> <p>Einschränkung des AWG (fett markiert): <b>02.07.2018</b></p>
<p>Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC sollten vor der Therapie mit Tecentriq zudem auch bereits entsprechende zielgerichtete Therapien erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).</p>	<p>21.09.2017</p>
<p>Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1).</p>	<p>05.03.2019</p>
<p>Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1).</p>	<p>03.09.2019</p>
<p>Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC) (siehe Abschnitt 5.1).</p>	<p>03.09.2019</p>
<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; AWG: Anwendungsgebiet; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorzepetor; ES-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; UC: Urothelkarzinom</p>	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC mit PD-L1 IC+ Tumoren in der 1L	Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
1L: Erstlinientherapie; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); TNBC: Triple-negativer Brustkrebs		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

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 somit der Effekt der zusätzlichen Therapie mit Atezolizumab hinsichtlich Effektivität und vor allem hinsichtlich Sicherheit genau beschreiben.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel wird die multizentrische, internationale, zweiarmige, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130 unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

In der IMpassion130 wurden insgesamt 902 Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die zuvor noch keine systemische Therapie gegen die nicht resezierbare lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben, untersucht. Davon wiesen 369 Patienten (40,9 %) Tumore mit einer PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen von  $\geq 1$  % auf (PD-L1 IC+ Population [IC1/2/3]). Dies entspricht der Zulassungspopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes.

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

Für die PD-L1 IC+ Population zeigten sich statistisch signifikante Vorteile in den Dimensionen Mortalität und Morbidität bei vergleichbarer Lebensqualität und insgesamt günstigem Sicherheitsprofil.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

<b>Anwendungsgebiet</b>		<b>Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht<sup>b</sup></b>
<b>Kodierung<sup>a</sup></b>	<b>Kurzbezeichnung</b>	
A	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC mit PD-L1 IC+ Tumoren in der 1L	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p> <p>1L: Erstlinientherapie; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen <math>\geq 1\%</math> (IC1/2/3); TNBC: Triple-negativer Brustkrebs</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Auf Basis der vorliegenden Evidenz ergibt sich eine hohe Aussagesicherheit der Ergebnisse und damit eine Belegstärke der Kategorie „Hinweis“ für den Zusatznutzen, dessen Ausmaß sich wie folgt begründet:

Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b> (Datenschnitt vom 02.01.2019)		
<b>Gesamtüberleben (2. Analyse)</b>		
OS	HR <sup>a</sup> : 0,71 [0,54; 0,93] p <sup>b</sup> = 0,0133 Median in Monaten: 25,0 [19,5; 30,7] vs. 18,0 [13,6; 20,1]	Erheblicher Zusatznutzen
<b>Morbidität</b> (Datenschnitt vom 17.04.2018)		
<b>Progressionsfreies Überleben (Primäranalyse)</b>		
PFS (Prüfarzt-bewertet)	HR <sup>a</sup> : 0,62 [0,49; 0,78] p <sup>b</sup> < 0,0001 Median in Monaten: 7,5 [6,7; 9,2] vs. 5,0 [3,8; 5,6]	Beträchtlicher Zusatznutzen
<b>Tumoransprechen (Primäranalyse)</b>		
ORR (Prüfarzt-bewertet)	RR <sup>c</sup> : 1,39 [1,14; 1,70] p <sup>d</sup> = 0,0014	Beträchtlicher Zusatznutzen
DOR (Prüfarzt-bewertet)	HR <sup>a</sup> : 0,56 [0,39; 0,81] p <sup>b</sup> = 0,0017 Median in Monaten: 8,5 [7,3; 9,7] vs. 5,5 [3,7; 7,1]	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b><i>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30</i></b>		
Fatigue	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	Kein Zusatznutzen <sup>e</sup>
Übelkeit und Erbrechen	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Schmerz	HR <sup>a</sup> : 1,34 [1,03; 1,76] p <sup>b</sup> = 0,0312	
Dyspnoe	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Schlaflosigkeit	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Appetitverlust	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Verstopfung	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Diarrhoe	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
<b><i>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23<sup>f</sup></i></b>		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	Kein Zusatznutzen
Symptome im Brustbereich	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Symptome im Armbereich	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
<b><i>Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS</i></b>		
Gesundheitszustand	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	Kein Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt vom 17.04.2018)</b>		
<b><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30</i></b>		
Globaler Gesundheitsstatus	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	Kein Zusatznutzen
Rollenfunktion	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Körperliche Funktion	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Emotionale Funktion	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Kognitive Funktion	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Soziale Funktion	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
<b><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23<sup>f</sup></i></b>		
Körperbild	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	Kein Zusatznutzen
Zukunftsperspektive	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Sexuelle Aktivität	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
<b>Verträglichkeit (FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)</b>		
Patienten mit UE	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	Kein Zusatznutzen <sup>h</sup>
Patienten mit UE Grad 3-4	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Patienten mit UE Grad 3	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Patienten mit UE Grad 4	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Patienten mit UE Grad 5	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Patienten mit SUE	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.	
Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	HR <sup>g</sup> : 2,34 [1,24; 4,41] p <sup>b</sup> = 0,0068	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

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

Das mediane OS wurde unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 7,0 Monate auf insgesamt 25,0 Monate verlängert und das Mortalitätsrisiko um 29 % gesenkt. Dies entspricht einer bisher nie erreichten nachhaltigen, sehr deutlichen und klinisch hoch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Für das **Gesamtüberleben** ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

## Morbidität

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

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

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

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

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

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

Für die DOR zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,39; 0,81];  $p = 0,0017$ ). Die mediane DOR war dabei im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm mit 8,5 Monaten um 3,0 Monate länger als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm.

Beides stellt eine klinisch relevante Verbesserung dar.

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

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

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für 7 der 8 Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23.

Lediglich für Schmerz zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,03; 1,76];  $p = 0,0312$ ). Es bestand bei dieser Symptomskala allerdings zwischen den Behandlungsarmen eine extrem unbalancierte Ausgangslage des Schmerzlevels zu Baseline, wobei die Patienten aus dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm ein bedeutend niedrigeres Schmerzlevel hatten. Dieser Effekt kommt in diesem Ausmaß ausschließlich bei der Skala Schmerz vor. Dies führte zu dem Phänomen der „Regression zur Mitte“, welches möglicherweise die Ursache des negativen Effekts der Symptomskala Schmerz ist. Hierbei handelt es sich um einen statistischen Effekt, welcher besagt, dass Folgemesswerte allein aufgrund ihrer statistischen Variabilität näher am Populationsmittelwert liegen als die Ausgangswerte. Da offensichtlich viele Patienten des Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arms mit extrem niedrigen Ausgangswerten gestartet sind, führt dieser Effekt allein durch näher am Populationsmittelwert liegende Folgewerte zu einem größeren Risiko einer zufälligen Response. Darüber hinaus zeigte sich, dass der beobachtete Unterschied keine Entsprechung bezüglich des Auftretens mit Schmerz assoziierter unerwünschter Ereignisse findet.

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

***Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS***

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

***Gesamtschau Morbidität***

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

- ein beträchtlicher Zusatznutzen für das progressionsfreie Überleben, die objektive Ansprechrates und die Dauer des objektiven Ansprechens sowie
- keine Verschlechterung der Symptomatik und des Gesundheitszustands.

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

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



## Verträglichkeit

Die Verträglichkeit war für den Großteil der UE-Kategorien, insbesondere auch in den schweren und schwerwiegenden Kategorien, für die Kombinationstherapie vergleichbar mit der Monotherapie im Vergleichsarm. Einzig für den Behandlungsabbruch aufgrund UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 2,34 [1,24; 4,41];  $p = 0,0068$ ). Bei Betrachtung der Gründe für den Behandlungsabbruch zeigte sich in beiden Armen ein breites Spektrum an angegebenen Erkrankungen. Für keinen einzelnen Preferred Term lagen statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten der Kombinationstherapie aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel vor. Das Ergebnis spiegelte sich weiterhin nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität wider, was für die palliative Behandlungssituation von hoher klinischer Relevanz ist. Auch für die EORTC QLQ-BR23 Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigte sich kein Nachteil für die Kombination aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel.

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

## Gesamtfazit

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

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

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

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation 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.

Unter dem Überbegriff TNBC werden Tumore mit negativem Hormonrezeptorstatus und HER2-Status zusammengefasst und es macht ca. 15 % aller Brustkrebserkrankungen aus. Es ist ein hochaggressiver Brustkrebssubtyp mit einer schlechteren Prognose und höheren Mortalitätsraten verglichen mit anderen Brustkrebssubtypen. Rezidive und Fernmetastasen treten früher auf und das Risiko für eine Fernmetastasierung ist um das 2,6-Fache erhöht. Insgesamt weisen 74 % der Patienten mit TNBC viszerale Metastasen auf. Patienten mit TNBC zeichnen sich zudem durch ein jüngeres Erkrankungsalter aus.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet 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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

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. Das mediane Überleben beim fortgeschrittenen TNBC ist heute viel kürzer als bei Patienten mit HER2-positiver und/oder Hormonrezeptor-positiver Erkrankung und beträgt für Patienten mit einer Erstlinientherapie zwischen 10 und 19 Monaten. 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. Somit zeigt sich ein extrem großer therapeutischer Bedarf bei Patienten mit fortgeschrittenem TNBC.

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.

Für diese Patientenpopulation konnte in der Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130 gezeigt werden, dass Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel in einer bisher noch nie erreichten Verlängerung des Gesamtüberlebens von 7 Monaten gegenüber dem bisherigen Standard, einer Chemotherapie, resultiert. Das mediane Gesamtüberleben von 25 Monaten liegt deutlich über dem bisher erreichten. Dabei wurde die Therapie insgesamt gut vertragen und führte nicht zu Einschränkungen in der Lebensqualität.

Somit stellt diese Kombination einen neuen therapeutischen Standard im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Dies wird auch durch die rasche Aufnahme in die Therapieempfehlungen verschiedener Leitlinien bestätigt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC mit PD-L1 IC+ Tumoren in der 1L	943 (916-1.110)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
1L: Erstlinientherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); TNBC: Triple-negativer Brustkrebs		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC mit PD-L1 IC+ Tumoren in der 1L	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)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1L: Erstlinientherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen  $\geq 1\%$  (IC1/2/3); TNBC: Triple-negativer Brustkrebs

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC mit PD-L1 IC+ Tumoren in der 1L	117.503,36 €	110.805.668 € (107.633.078-130.428.730 €)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			
1L: Erstlinientherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); TNBC: Triple-negativer Brustkrebs			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
110.805.668 € (107.633.078-130.428.730 €)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC mit PD-L1 IC+ Tumoren in der 1L	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	117.503,36 €	110.805.668 € (107.633.078-130.428.730 €)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1L: Erstlinientherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen  $\geq 1$  % (IC1/2/3); TNBC: Triple-negativer Brustkrebs

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
110.805.668 € (107.633.078-130.428.730 €)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC mit PD-L1 IC+ Tumoren in der 1L*	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**	34.679,58 €	32.702.844 € (31.766.495-38.494.334 €)
	*	Paclitaxel (3-wöchentlich)	**	20.350,21 €	19.190.248 € (18.640.793-22.588.734 €)
	*	Paclitaxel (wöchentlich)	**	31.002,11-36.641,51 €	29.234.989-34.552.943 € (28.397.932-40.672.075 €)
	*	Paclitaxel + Bevacizumab	**	112.256,73 €	105.858.098 € (102.827.166-124.604.972 €)
	*	Gemcitabin + Paclitaxel	**	30.222,45 €	28.499.771 € (27.683.765-33.546.920 €)
	*	Docetaxel	**	24.888,17 €	23.469.544 € (22.797.564-27.625.869 €)
	*	Docetaxel + Capecitabin	**	22.316,30 €	21.044.273 € (20.441.733-24.771.096 €)



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
	*	Doxorubicin	**	2.983,50- 4.011,59 €	2.813.441- 3.782.929 € (2.732.886- 4.452.865 €)
	*	Doxorubicin + Cyclophosphamid	**	4.752,90 €	4.481.985 € (4.353.656- 5.275.719 €)
	*	Doxorubicin + Docetaxel	**	23.919,61 €	22.556.192 € (21.910.363- 26.550.767 €)
	*	Doxorubicin + Paclitaxel	**	28.329,94 €	26.715.134 € (25.950.225- 31.446.234 €)
	*	Doxorubicin + Paclitaxel (alternative Dosierung)	**	23.955,79 €	22.590.310 € (21.943.504- 26.590.927 €)
	*	Caelyx <sup>®</sup>	**	47.121,36 €	44.435.442 € (43.163.166- 52.304.710 €)
	*	Myocet <sup>®</sup> + Cyclophosphamid	**	58.726,16 €	55.378.769 € (53.793.163- 65.186.038 €)
	*	Epirubicin (dosisintensive Behandlung)	**	5.518,03 €	5.203.502 € (5.054.515- 6.125.013 €)
	*	Epirubicin (konventionelle Dosierung)	**	5.936,70- 6.425,76 €	5.598.308- 6.059.492 € (5.438.017- 7.132.594 €)
	*	Epirubicin + Cyclophosphamid	**	8.205,21- 8.465,44 €	7.680.077- 7.923.652 € (7.515.972- 9.235.795 €)
	*	Epirubicin + Docetaxel	**	26.455,99 €	24.762.807 € (24.233.687- 28.863.485 €)
	*	Epirubicin + Paclitaxel	**	26.775,97 €	25.062.308 € (24.526.789- 29.212.584 €)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
	*	Mitoxantron	**	6.987,68 €	6.540.468 € (6.400.715- 7.623.559 €)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

\*: Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC mit PD-L1 IC+ Tumoren in der 1L

\*\* : 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

1L: Erstlinientherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen  $\geq 1\%$  (IC1/2/3); TNBC: Triple-negativer Brustkrebs

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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

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

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

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

### **Dosierung**

Die empfohlene Dosis von Tecentriq beträgt 840 mg verabreicht als intravenöse Infusion, gefolgt von 100 mg/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 (siehe auch Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden. Die Initialdosis muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wird die erste Infusion gut vertragen, kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen.

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

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

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen unter der Therapie mit Atezolizumab müssen gründliche Untersuchungen zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen vorgenommen werden. In der Fachinformation sind spezifische Informationen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen enthalten, ebenso zum Umgang mit

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Therapieabbrüchen, Therapieunterbrechungen und dem Absetzen des Arzneimittels aufgrund von Nebenwirkungen.

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

***Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln***

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

***Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***

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

***Inkompatibilitäten***

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

***Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Zubereitung***

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

***Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung***

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen.
- Patientenpass.