

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom

Vom 2. April 2020

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atezolizumab (Tecentriq®) gemäß Fachinformation .....	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	5
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	11
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	12
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
	2.4 Therapiekosten .....	13
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten</b> .....	<b>22</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>22</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab wie folgt bewertet:

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

Begründung:

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

In die Studie wurden insgesamt 902 Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die für dieses Stadium noch keine vorherige Chemotherapie oder zielgerichtete systemische Therapie erhalten haben, eingeschlossen. Stratifiziert wurden sie nach vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein), dem Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und dem PD-L1-Status (PD-L1-Status der tumorinfiltrierenden Immunzellen  $\geq 1$  %: ja vs. nein) und im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert.

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

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

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

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

#### Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

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

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

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

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

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

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die

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

### *Symptomatik*

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

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

Es wurden Auswertungen zum Datenschnitt vom 17.04.2018 dargestellt.

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

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

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

### *Gesundheitsstatus*

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

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

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

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

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

## Lebensqualität

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

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

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

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

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

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UEs gesamt)*

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

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

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)*

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

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

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

### *Abbruch wegen UEs*

Es liegt ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel hinsichtlich des Abbruchs wegen UEs vor (HR: 2,34; [95 % - KI: 1,24; 4,41];  $p = 0,007$ ). Im Prüfarm brachen 20 % der Patienten die Therapie aufgrund eines UEs ab gegenüber 7,2 % im Vergleichsarm.

### *Spezifische UEs*

#### *Immunvermittelte UEs*

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

#### *Immunvermittelte SUEs*

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

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

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

## Weitere spezifische UEs

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

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

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

### Gesamtbewertung

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

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

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

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

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

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

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

In der Gesamtschau stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben Nachteile in Endpunkten der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen gegenüber. Diese Nachteile werden als relevant erachtet, sie stellen den positiven Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens jedoch nicht in

Frage. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich des Komparators nab-Paclitaxel kann der auf Basis der Ergebnisse aus der Studie IMPassion 130 festgestellte Zusatznutzen in seinem Ausmaß nicht quantifiziert werden.

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

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird niedrig eingestuft.

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

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

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

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

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

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

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

## 2.4 Therapiekosten

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

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

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

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

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

### Behandlungsdauer:

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Docetaxel				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Docetaxel + Capecitabin				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x täglich an Tag 1 - 14 eines 21 Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
Doxorubicin				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	5 - 11 <sup>4</sup>	1	5 - 11
Doxorubicin + Docetaxel				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	9 - 11 <sup>4</sup>	1	9 - 11
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Doxorubicin + Cyclophosphamid				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	7 - 9 <sup>4</sup>	1	7 - 9
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Doxorubicin + Paclitaxel				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	9 - 11 <sup>4</sup>	1	9 - 11
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Doxorubicin pegyliert, liposomal				
Doxorubicin pegyliert, liposomal	1 x alle 28 Tage	13	1	13
liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid				
Doxorubicin liposomal	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Epirubicin				
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	10 - 16 <sup>5</sup>	1	10 - 16

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

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

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	26	26 x 840 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> = 176 mg		2 x 100 mg	39	78 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: eine Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Therapie					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Docetaxel</b>					
Docetaxel	100 mg/ m <sup>2</sup> = 176 mg	176 mg	1 x 160 mg +  1 x 20 mg	17,4	17,4 x 160 mg +  17,4 x 20 mg
<b>Docetaxel + Capecitabin</b>					
Docetaxel	75 mg/ m <sup>2</sup> = 132 mg	132 mg	1 x 140 mg +	17,4	17,4 x 140 mg +
Capecitabin	1.250 mg/ m <sup>2</sup> = 2200 mg	2500 mg/m <sup>2</sup> = 4400 mg	8 x 500 mg +  2 x 300 mg	243,6	1948,8 x 500 mg +  487,2 x 300 mg
<b>Doxorubicin</b>					
Doxorubicin	80 mg/ m <sup>2</sup> = 140,8 mg -	140,8 mg	1 x 150 mg -	5 -	5 x 150 mg -
	50 mg/m <sup>2</sup> = 88 mg	88 mg	1 x 100 mg	11	11 x 100 mg
<b>Doxorubicin + Docetaxel</b>					
Doxorubicin	50 mg/ m <sup>2</sup> = 88 mg -	88 mg-	1 x 100 mg	9 -  11	9 x 100 mg -  11 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/ m <sup>2</sup> = 132 mg	132 mg	1 x 140 mg	17,4	17,4 x 140 mg
<b>Doxorubicin + Cyclophosphamid</b>					
Doxorubicin	60 mg/ m <sup>2</sup> = 105,6 mg -	88 mg-	1 x 100 mg +  1 x 10 mg	7 -  9	7 x 100 mg +  7 x 10 mg -  9 x 100 mg +

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

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

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

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

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

<sup>6</sup> Festbetrag

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

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020

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

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

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

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

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

#### Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

<sup>7</sup> Festbetrag

Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

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

### **4. Verfahrensablauf**

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

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

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

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2020 statt.

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

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

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

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

Die Patientenvertretung trägt den Beschluss mit.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
----------------	--------------	----------------------------

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

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken