



IQWiG-Berichte – Nr. 893

# **Atezolizumab (Mammakarzinom) –**

## **Addendum zum Auftrag A19-81**

### **Addendum**

Auftrag: A20-11  
Version: 1.0  
Stand: 12.03.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Atezolizumab (Mammakarzinom) – Addendum zum Auftrag A19-81

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

10.02.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-11

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Sascha Abbas
- Matthias Maiworm
- Katrin Nink
- Volker Vervölgyi

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

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Bewertung der Studie IMpassion130</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1 Studie IMpassion130</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2 Ergebnisse der Studie IMpassion130</b> .....	<b>8</b>
2.2.1 Betrachtete Endpunkte .....	8
2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	9
2.2.3 Ergebnisse .....	11
<b>2.3 Zusammenfassung</b> .....	<b>17</b>
<b>3 Literatur</b> .....	<b>18</b>
<b>Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>\geq 1</math> % (Zulassungspopulation)</b> .....	<b>19</b>
<b>Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen</b> .....	<b>31</b>
<b>Anhang C – Ergebnisse zur EQ-5D VAS (ergänzende Darstellung)</b> .....	<b>39</b>

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel .....	3
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel .....	4
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel .....	7
Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel .....	8
Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel .....	9
Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel ..	10
Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel .....	12
Tabelle 8: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	17
Tabelle 9: Häufige UEs <sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel .....	32
Tabelle 10: Häufige SUEs <sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel .....	35
Tabelle 11: Häufige schwere UEs <sup>a</sup> (CTCAE-Grad 3–4) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel .....	36
Tabelle 12: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel (Zulassungspopulation).....	37
Tabelle 13: Ergebnisse (ergänzende Darstellung zum Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel .....	39

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt 02.01.2019) .....	19
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Fatigue (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018) .....	19
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018) .....	20
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Schmerz (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018) .....	20
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018) .....	21
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018) .....	21
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018).....	22
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Verstopfung (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018) .....	22
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Diarrhö (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018).....	23
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BC23) (Datenschnitt 17.04.2018).....	23
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BC23) (Datenschnitt 17.04.2018).....	24
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BC23) (Datenschnitt 17.04.2018) .....	24
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018) .....	25
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018) .....	25
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018).....	26
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018) .....	26
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018).....	27
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018).....	27
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Körperbild (EORTC QLQ-BR23) (Datenschnitt 17.04.2018) .....	28

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23) (Datenschnitt 17.04.2018).....	28
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-BR23) (Datenschnitt 17.04.2018) .....	29
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUEs (Datenschnitt 03.09.2018).....	29
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) (Datenschnitt 03.09.2018) .....	30
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Datenschnitt 03.09.2018) .....	30

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
HLT	High Level Term
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-BR23	Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SMQ	Standardized MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNBC	Triple-negative Breast Cancer (tripelnegatives Mammakarzinom)
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.02.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-81 (Atezolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Die Fragestellung der Nutzenbewertung besteht darin, den Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel (Atezolizumab + nab-Paclitaxel) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem tripelnegativem Mammakarzinom (TNBC), deren Tumoren eine Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, zu bestimmen. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat hierfür mit seinem Dossier [2] die Studie IMpassion130 vorgelegt. Die Dossierbewertung kam zu dem Ergebnis, dass diese Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab nicht geeignet ist [1]. Dies ist darin begründet, dass das im Vergleichsarm der Studie eingesetzte nab-Paclitaxel nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie zugelassen und damit nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist. Zudem hat der pU in seinem Dossier nicht gezeigt, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen mit einem im Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan hinreichend vergleichbar ist.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Dossier vorgelegten Daten der Studie IMpassion130 unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren beauftragt [3].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung der Studie IMpassion130

### 2.1 Studie IMpassion130

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie IMpassion130 ist Tabelle 11 und Tabelle 12 der Nutzenbewertung A19-81 zu entnehmen [1].

Die Studie IMpassion130 ist eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel gegenüber Placebo + nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die für dieses Stadium noch keine vorherige Chemotherapie oder zielgerichtete systemische Therapie erhalten haben. Insgesamt wurden 902 Patientinnen und Patienten stratifiziert 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) in einem Verhältnis von 1:1 auf beide Studienarme randomisiert eingeschlossen. Während die Gabe von Atezolizumab + nab-Paclitaxel den Vorgaben der Fachinformation entspricht [4], ist nab-Paclitaxel als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet (Erstlinientherapie) nicht zugelassen [5]. Zudem entspricht die in der Studie eingesetzte Dosierung von nab-Paclitaxel weder der in der nationalen Versorgungsleitlinie empfohlenen Dosierung [6], noch der zugelassenen Dosierung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige anthrazyklinhaltige Therapie nicht angezeigt ist.

Der pU zieht für die Nutzenbewertung die Daten einer Teilpopulation von Patientinnen und Patienten heran, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  der tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und somit der Zulassungspopulation entsprechen. Die Teilpopulation umfasst 185 Patientinnen und Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 184 Patientinnen und Patienten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm.

Wie in der Dossierbewertung A19-81 beschrieben, ist die Studie IMPassion130 nicht zur Bewertung des Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. So hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel festgelegt [7]. Der G-BA hat zudem darauf hingewiesen, dass das in der Studie eingesetzte nab-Paclitaxel nur dann als Komparator für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden kann, wenn im Dossier anhand von geeigneten Studien nachgewiesen wird, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Paclitaxel ist. Der pU hat hierzu mit dem Dossier Daten aus verschiedenen Studien vorgelegt, die aber nicht ausreichen, um die Vergleichbarkeit zu zeigen [1]. Auch aus der Stellungnahme des pU ergeben sich weder neue Aspekte, die eine hinreichende Vergleichbarkeit begründen würden, noch relevante neue Daten [3].

Die Ergebnisse der Studie IMPassion130 werden auftragsgemäß nachfolgend dargestellt.

### Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 1 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte in der Studie IMPassion130.

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich:  
Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>IMpassion130</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Loss to Follow-up oder Studienende
Morbidität	
Symptome (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 <sup>a</sup> )	bis 1 Jahr nach Abbruch der Behandlung
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 1 Jahr nach Abbruch der Behandlung
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 <sup>a</sup> )	bis 1 Jahr nach Abbruch der Behandlung
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie (je nachdem, was zuerst auftrat)
a. Der Fragebogen wurde nur von Teilnehmerinnen ausgefüllt.	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt. So wurden die Endpunkte aus der Kategorie Nebenwirkungen lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 30 Tage erhoben. Die Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollten zwar bis zu maximal 12 Monaten nach Abbruch der Behandlung beobachtet werden, jedoch lässt sich den Unterlagen entnehmen, dass bei den Erhebungen nach Behandlungsabbruch weniger als 40 % der Patientinnen und Patienten, die in der Nachbeobachtungsperiode für eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte infrage kommen, einen Fragebogen ausgefüllt haben.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es erforderlich, dass alle Endpunkte – wie das Gesamtüberleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

**Charakterisierung der vom pU ausgewerteten Teilpopulation**

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der vom pU ausgewerteten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen, in der Studie IMpassion130.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:  
Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie	Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Placebo + nab-Paclitaxel
Charakteristika		
Kategorie		
<b>IMpassion130</b>	N <sup>a</sup> = 185	N <sup>a</sup> = 184
Alter [Jahre], MW (SD)	54 (13)	54 (12)
Geschlecht [w / m], %	99 / 1	100 / 0
Abstammung, n (%)		
weiß	125 (67,6)	129 (70,1)
asiatisch	38 (20,5)	28 (15,2)
schwarz / afroamerikanisch	9 (4,9)	14 (7,6)
indianisch / alaskisch	8 (4,3)	9 (4,9)
andere	5 (2,7)	4 (2,2)
ECOG-PS, n (%)		
0	107 (57,8)	112 (60,9)
1	77 (41,6)	72 (39,1)
2	1 (0,5)	0 (0)
Krankheitsstadium, n (%)		
lokal fortgeschritten, nicht resezierbar	23 (12,4)	24 (13,1)
metastasiert	162 (87,6)	159 (86,9)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	2,53 (2,9)	2,53 (3,1)
Anzahl der Lokalisationen der Erkrankung, n (%)		
0–3	149 (80,5)	140 (76,5)
> 3	36 (19,5)	43 (23,5)
Lokalisation der Metastasen, n (%)		
Hirn	15 (8,1)	11 (6,0)
Leber	42 (22,7)	41 (22,3)
Lunge	86 (46,5)	98 (53,3)
Knochen	54 (29,2)	49 (26,6)
neoadjuvante / adjuvante Chemotherapien, n (%)	125 (67,6)	117 (63,6)
taxanbasierte Therapie	96 (51,9)	97 (52,7)
anthrazyklinbasierte Therapie	109 (58,9)	101 (54,9)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:  
 Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Placebo + nab-Paclitaxel
<b>Charakteristika</b>		
<b>Kategorie</b>		
Therapieabbruch <sup>b</sup> , n (%)		
Atezolizumab / Placebo	161 (87,0)	183 (99,5)
nab-Paclitaxel	173 (93,5)	177 (96,2)
Studienabbruch <sup>b</sup> , n (%)	102 (55,1)	123 (66,8)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.		
b. Datenschnitt 02.01.2019		
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen. Die Patientinnen und 1 Patient waren im Mittel 54 Jahre alt und befanden sich überwiegend im metastasierten Krankheitsstadium (87 %).

Insgesamt haben 114 (61,6 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 119 (64,7 %) Patientinnen und Patienten im Kontrollarm eine antineoplastische Folgetherapie erhalten (Datenschnitt: 02.01.2019). Die häufigsten Folgetherapien waren Antimetaboliten (bspw. Capecitabin und Gemcitabin), platinhaltige Verbindungen (Carboplatin und Cisplatin), zytotoxische Antibiotika (bspw. Doxorubicin, Epirubicin), Eribulin, Cyclophosphamid und Taxane. Bis auf Taxane und Cyclophosphamid, welche wesentlich häufiger im Kontrollarm verabreicht wurden, waren die Folgetherapien zwischen den beiden Studienarmen weitgehend ausgeglichen.

### Studienverlauf und Datenschnitte

Der pU legt in seinem Dossier Auswertungen zu verschiedenen Datenschnitten vor:

- Auswertungen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität:  
 Datenschnitt 17.04.2018
  - Der Datenschnitt entspricht der präspezifizierten, finalen Analyse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) und der 1. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (geplant nach 600 PFS-Ereignissen, durchgeführt nach 736 PFS-Ereignissen in der Gesamtpopulation).
- Auswertungen zu Nebenwirkungen: Datenschnitt 03.09.2018
  - Die Auswertung wurde im Rahmen eines „Safety Update“-Berichts für die U. S. Food and Drug Administration durchgeführt.
- Auswertungen zur Mortalität: Datenschnitt 02.01.2019

- Der Datenschnitt entspricht der präspezifizierten 2. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (durchgeführt nach 534 Todesfällen in der Gesamtpopulation).

Der pU legt zum letzten vorgelegten Datenschnitt vom 02.01.2019 keine Auswertungen zu den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Da zum Zeitpunkt der vorgelegten Auswertungen zu Nebenwirkungen (03.09.2018) in der Gesamtpopulation im Vergleichsarm bereits keine Patientin oder kein Patient mehr und im Interventionsarm nur noch 45 (10,0 %) Patientinnen oder Patienten unter Behandlung waren, kann aufgrund der nur bis zu 30 Tage geplanten Nachbeobachtung nach Behandlungsabbruch, der frühere Datenschnitt zum 03.09.2018 für die Betrachtung unerwünschter Ereignisse (UEs) herangezogen werden.

Zum Zeitpunkt der vorgelegten Auswertungen zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (17.04.2018) waren zum einen in der ausgewerteten Teilpopulation nur noch 33 (17,8 %) Patientinnen und Patienten im Interventions- und 21 (11,4 %) Patientinnen und Patienten im Kontrollarm unter Behandlung mit Atezolizumab bzw. Placebo. Zum anderen haben trotz der geplanten Nachbeobachtung von 12 Monaten weniger als 40 % der Patientinnen und Patienten, die in der Nachbeobachtungsperiode für eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte infrage kommen, einen Fragebogen nach Behandlungsabbruch ausgefüllt. Darüber hinaus zeigt die mediane Beobachtungsdauer nach Behandlungsabbruch zu diesem Datenschnitt, dass bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten die geplante Nachbeobachtungsdauer von 12 Monaten bereits abgeschlossen ist (Median [Q1; Q3]: 12,2 Monate [8,7; 15,8]). Insgesamt ist nicht davon auszugehen, dass Auswertungen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu einem späteren Datenschnitt von den im Addendum dargestellten Auswertungen bedeutend abweichen.

Ein Behandlungswechsel von der Vergleichsintervention auf die Prüfindervention war nach Entblindung der Studie (zum Datenschnitt 17.04.2018) möglich. Zum letzten Datenschnitt 02.01.2019 war in der vom pU vorgelegten Auswertungspopulation keine Patientin oder kein Patient aus dem Placebo + nab-Paclitaxel-Arm auf eine Behandlung mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel gewechselt. Der finale Datenschnitt für das Gesamtüberleben steht noch aus.

Tabelle 3 zeigt die mittlere und mediane Behandlungs- und Beobachtungsdauer der vom pU ausgewerteten Teilpopulation für einzelne Endpunkte und die jeweiligen Datenschnitte, sofern verfügbar.

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich:  
Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel

Studie	Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Placebo + nab-Paclitaxel
<b>Dauer Studienphase</b>		
<b>Datenschnitt</b>		
<b>Endpunktkategorie</b>		
<b>IMpassion130</b>		
Behandlungsdauer [Monate]	N = 185	N = 181
Datenschnitt 17.04.2018		
Atezolizumab / Placebo		
Median [Q1; Q3]	6,1 [3,2; 11,1]	3,7 [1,8; 7,2]
Mittelwert (SD)	7,7 (6,0)	5,6 (5,0)
nab-Paclitaxel		
Median [Q1; Q3]	5,2 [3,3; 8,9]	3,7 [1,8; 6,9]
Mittelwert (SD)	6,7 (5,1)	5,0 (4,3)
Datenschnitt 03.09.2018		
Atezolizumab / Placebo		
Median [Q1; Q3]	6,1 [3,3; 11,1]	3,7 [1,8; 7,2]
Mittelwert (SD)	8,4 (7,1)	5,8 (5,5)
nab-Paclitaxel		
Median [Q1; Q3]	5,2 [3,3; 8,9]	3,7 [1,8; 6,9]
Mittelwert (SD)	7,1 (5,9)	5,2 (4,9)
Datenschnitt 02.01.2019	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]	N = 185	N = 184
Gesamtüberleben <sup>a</sup>	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. Für das Gesamtüberleben legt der pU lediglich Angaben zur Beobachtungsdauer nach Behandlungsabbruch vor; Datenschnitt 02.01.2019 – Median in Monaten [Q1; Q3]: Atezolizumab + nab-Paclitaxel 19,4 [10,4; 23,8]; Placebo + nab-Paclitaxel 15,7 [8,1; 21,1]; Mittelwert in Monaten (SD): Atezolizumab + nab-Paclitaxel 18,2 (9,3); Placebo + nab-Paclitaxel 15,5 (9,1)		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 25 %-Quantil; Q3: 75 %-Quantil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Behandlungsdauer der Studienmedikation ist zu den Datenschnitten 17.04.2018 und 03.09.2018 im Interventionsarm deutlich länger als im Kontrollarm (Atezolizumab / Placebo: 6,1 vs. 3,7 Monate; nab-Paclitaxel: 5,2 vs. 3,7 Monate). Es liegen für keinen der Endpunkte Angaben zu den Beobachtungsdauern vor.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 4 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
IMpassion130	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie IMpassion130 als niedrig eingestuft.

## 2.2 Ergebnisse der Studie IMpassion130

In den folgenden Abschnitten werden gemäß Auftrag des G-BA die Ergebnisse der Studie IMpassion130 dargestellt. Die Ergebnisdarstellung erfolgt auf Basis der vom pU ausgewerteten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen (Zulassungspopulation).

### 2.2.1 Betrachtete Endpunkte

In die Bewertung sollen folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik gemessen anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) und Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23 (QLQ-BR23)
  - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23
- Nebenwirkungen

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
- schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad 3–4)
- Abbruch wegen UEs
- immunvermittelte UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)
- ggf. weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht [2].

Tabelle 5 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie IMpassion130 Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	Immunvermittelte UEs <sup>b</sup>	Immunvermittelte SUEs <sup>b</sup>	Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) <sup>b</sup>	Untersuchungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4])
IMpassion130	ja	ja	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. keine verwertbaren Auswertungen, da die Validität des Responsekriteriums von 10 Punkten nicht gegeben ist (siehe Nutzenbewertung A18-33 [8])</p> <p>b. Eine Liste von PTs, HLTs und SMQs, die in die Auswertung eingingen, findet sich im Studienbericht.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HLT: High Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: visuelle Analogskala</p>											

### 2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 6 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	Immunvermittelte UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	Untersuchungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4])
IMpassion130	N	N	H <sup>a</sup>	– <sup>b</sup>	H <sup>a</sup>	H <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>c</sup>
<p>a. hoher Anteil an Patienten (&gt; 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>b. keine verwertbaren Auswertungen, da die Validität des Responsekriteriums von 10 Punkten nicht gegeben ist (siehe hierzu Nutzenbewertung A18-33 [8])</p> <p>c. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>d. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe unten).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial in der Studie IMpassion130 ist nur für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs niedrig. Für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind die Ergebnisse maßgeblich aufgrund des hohen Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) potenziell hoch verzerrt.

Mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs liegt für alle Ergebnisse der UE-Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die geplante Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug bei diesen Endpunkten 30 Tage. Die Beobachtungszeit wird somit maßgeblich durch den Therapieabbruchgrund Krankheitsprogression gesteuert. Zum Datenschnitt 02.01.2019 haben von den Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch 82,6 % im Interventionsarm und 78,1 % im Kontrollarm aufgrund von Krankheitsprogression die Therapie abgebrochen. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Krankheitsprogression und den UE-Endpunkten liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Das unterschiedliche Therapieabbruchverhalten geht hier außerdem einher mit unterschiedlichen medianen Behandlungsdauern (Atezolizumab / Placebo: 6,1 vs. 3,7 Monate, Datenschnitt 03.09.2018).

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

### **2.2.3 Ergebnisse**

Tabelle 7 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 1$  % aufweisen (Zulassungspopulation), in der Studie IMpassion130 zusammen. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den betrachteten Endpunkten sind sofern verfügbar in Anhang A, die häufigen UEs, SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) und alle UEs, die zum Therapieabbruch führten, in Anhang B dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel		Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>IMpassion130</b>					
<b>Mortalität (Datenschnitt 02.01.2019)</b>					
Gesamtüberleben	185	25,0 [19,6; 30,7] 94 (50,8)	184	18,0 [13,6; 20,1] 110 (59,8)	0,71 [0,54; 0,93]; 0,013
<b>Morbidität<sup>b</sup> (Datenschnitt 17.04.2018)</b>					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) <sup>c</sup>					
Fatigue	164	1,8 [1,1; 1,9] 142 (86,6)	158	1,9 [1,1; 2,7] 126 (79,7)	1,06 [0,83; 1,35]; 0,613
Übelkeit und Erbrechen	164	3,8 [2,8; 6,0] 115 (70,1)	158	4,3 [2,8; 5,6] 102 (64,6)	1,01 [0,77; 1,33]; 0,934
Schmerz	164	3,1 [2,0; 4,6] 123 (75,0)	158	5,1 [3,5; 7,4] 100 (63,3)	1,34 [1,03; 1,76]; 0,031
Dyspnoe	164	3,9 [3,2; 5,6] 103 (62,8)	158	4,8 [2,9; 7,4] 90 (57,0)	1,03 [0,78; 1,37]; 0,821
Schlaflosigkeit	164	6,6 [4,4; 12,2] 90 (54,9)	158	7,3 [4,0; 15,6] 76 (48,1)	1,03 [0,75; 1,39]; 0,863
Appetitverlust	164	4,9 [3,8; 8,4] 97 (59,1)	158	4,3 [3,5; 6,1] 93 (58,9)	0,94 [0,70; 1,25]; 0,661
Verstopfung	164	4,8 [3,7; 7,8] 102 (62,2)	158	5,7 [3,4; 7,6] 93 (58,9)	0,95 [0,72; 1,26]; 0,744
Diarrhö	164	4,9 [3,7; 8,3] 100 (61,0)	158	6,0 [4,7; 9,3] 87 (55,1)	1,12 [0,84; 1,49]; 0,432
EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen) <sup>c</sup>					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	164	1,1 [1,0; 1,2] 139 (84,8)	158	1,9 [1,1; 1,9] 124 (78,5)	1,18 [0,92; 1,51]; 0,205
Symptome im Brustbereich	164	17,4 [9,8; 24,8] 67 (40,9)	158	12,0 [8,2; n. e.] 60 (38,0)	0,96 [0,67; 1,37]; 0,813
Symptome im Armbereich	164	4,6 [2,8; 5,6] 103 (62,8)	158	4,1 [2,8; 7,4] 93 (58,9)	0,99 [0,75; 1,31]; 0,945
Belastung durch Haarausfall			keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>		

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel		Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Auswertungen <sup>c</sup>				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 17.04.2018)<sup>b</sup></b>					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) <sup>f</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	164	2,9 [2,1; 3,7] 121 (73,8)	158	2,8 [2,4; 3,8] 104 (65,8)	1,00 [0,77; 1,31]; 0,982
Rollenfunktion	164	2,8 [1,9; 3,7] 122 (74,4)	158	2,8 [2,4; 3,8] 119 (75,3)	0,91 [0,71; 1,18]; 0,493
körperliche Funktion	164	3,1 [2,5; 4,4] 120 (73,2)	158	3,8 [3,1; 5,2] 116 (73,4)	0,97 [0,75; 1,25]; 0,798
emotionale Funktion	164	6,5 [5,0; 9,5] 90 (54,9)	158	6,0 [3,8; 9,6] 86 (54,4)	0,91 [0,67; 1,22]; 0,512
kognitive Funktion	164	3,0 [2,8; 3,9] 117 (71,3)	158	3,5 [2,8; 4,4] 108 (68,4)	0,96 [0,74; 1,26]; 0,792
soziale Funktion	164	2,8 [2,1; 4,7] 120 (73,2)	158	2,9 [2,8; 3,8] 110 (69,6)	0,96 [0,74; 1,25]; 0,793
EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen) <sup>f</sup>					
Körperbild	164	n. e. 38 (23,2)	158	n. e. 29 (18,4)	1,19 [0,73; 1,93]; 0,479
Zukunftsperspektive	164	3,8 [2,7; 7,4] 93 (56,7)	158	4,7 [2,8; 14,3] 78 (49,4)	1,04 [0,77; 1,40]; 0,777
sexuelle Aktivität	164	23,7 [14,7; n. e.] 56 (34,1)	158	n. e. [12,0; n. e.] 54 (34,2)	0,88 [0,60; 1,28]; 0,495
Freude am Sex	keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>				
<b>Nebenwirkungen (Datenschnitt 03.09.2018)</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	185	k. A. 185 (100,0)	181	k. A. 177 (97,8)	–
SUEs	185	k. A. 43 (23,2)	181	k. A. 31 (17,1)	1,17 [0,74; 1,87]; 0,501 <sup>g</sup>
schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	185	k. A. 97 (52,4)	181	k. A. 73 (40,3)	1,20 [0,89; 1,63]; 0,234 <sup>g</sup>
Abbruch wegen UEs	185	k. A. 37 (20,0)	181	k. A. 13 (7,2)	2,34 [1,24; 4,41]; 0,007 <sup>g</sup>

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel		Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
immunvermittelte UEs <sup>h</sup>	185	k. A. 107 (57,8)	181	k. A. 66 (36,5)	1,63 [1,20; 2,22]; 0,002 <sup>g</sup>
immunvermittelte SUEs <sup>h</sup>	185	k. A. 3 (1,6)	181	k. A. 3 (1,7)	0,80 [0,16; 3,96]; 0,778 <sup>g</sup>
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) <sup>h</sup>	185	k. A. 10 (5,4)	181	k. A. 7 (3,9)	1,20 [0,46; 3,17]; 0,710 <sup>g</sup>
Untersuchungen (SOC, schwere UEs, CTCAE-Grad 3–4)	185	k. A. 26 (14,1)	181	k. A. 11 (6,1)	2,06 [1,02; 4,18]; 0,041 <sup>g</sup>

a. Cox-Regressionsmodell und Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)  
b. Ergebnisse für alle Patientinnen und Patienten, für die 1 Auswertung zu Studienbeginn und mindestens 1 Auswertung nach Studienbeginn vorlag.  
c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Ausgangswert  
d. unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf  
e. keine verwertbaren Auswertungen, da die Validität des Responsekriteriums von 10 Punkten nicht gegeben ist (ergänzende Ergebnisdarstellung siehe Anhang C) und keine stetigen Auswertungen vorliegen  
f. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Ausgangswert  
g. unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell; unstratifizierter Log-Rank-Test  
h. Eine Liste von PTs, HLTs und SMQs, die in die Auswertung eingingen, findet sich im Studienbericht.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HLT: High Level Term; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage;  
SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: visuelle Analogskala

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel.

## **Morbidität**

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, da die Validität des Responsekriteriums von 10 Punkten nicht gegeben ist [8]. Stetige Auswertungen liegen nicht vor. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden in Anhang C ergänzend dargestellt.

### ***Symptomatik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR-23)***

Der pU operationalisiert die Endpunkte zur Symptomatik als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte auf der jeweiligen Skala.

Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des Zusatzmoduls QLQ-BR23 zeigen sich von insgesamt 12 Skalen in 11 Skalen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Skala Schmerz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel. Für die Skala Belastung durch Haarausfall liegen keine verwertbaren Daten vor.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23)***

Der pU operationalisiert die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte auf der jeweiligen Skala.

Für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des Zusatzmoduls QLQ-BR23 zeigen sich in keiner der 10 Skalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Skala Freude am Sex liegen keine verwertbaren Daten vor.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)***

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel.

### ***Immunvermittelte UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)***

Immunvermittelte UEs wurden vom pU über eine Liste von bevorzugten Begriffen (PTs), High Level Terms (HLTs) und standardisierte MedDRA (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)-Abfragen (SMQs), die in die Auswertung eingingen, operationalisiert. Diese Liste findet sich im Studienbericht.

Für den Endpunkt immunvermittelte UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel. Unter diesen Endpunkt fällt größtenteils der immunvermittelte Ausschlag (64,5 % vs. 69,7 % bezogen auf alle Patientinnen und Patienten mit immunvermittelten UEs im jeweiligen Studienarm).

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### ***Weitere spezifische UEs***

Weitere spezifische UEs wurden anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt.

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

Für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel.

### **Subgruppen**

Weder im Studienprotokoll noch im statistischen Analyseplan waren Subgruppenanalysen zu konkreten Subgruppenmerkmalen präspezifiziert. Im Studienbericht präsentiert der pU Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben und zum PFS für eine Vielzahl von post hoc definierten Subgruppenmerkmalen. In Modul 4 seines Dossiers legt der pU für ausgewählte Subgruppen Analysen zu einigen, aber nicht allen Endpunkten vor. Für alle Endpunkte präsentiert der pU Subgruppenanalysen für die Merkmale Alter (18–40, 41–64,  $\geq 65$ ), ECOG-PS (0, 1), Anzahl der Tumorlokalisationen (0–3,  $> 3$ ) und geografische Region (Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien / Australien). Zusätzlich präsentiert der pU für die präspezifizierten Stratifizierungsmerkmale Lebermetastasen (ja, nein) und vorherige Taxantherapie (ja, nein) Subgruppenanalysen, diese jedoch nicht für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen.

Der pU begründet seine Auswahl pauschal mit dem Verweis auf die Anforderungen aus der Dossievorlage. Begründungen, warum er beispielsweise nicht für alle von ihm gewählten Subgruppenmerkmale Auswertungen zu allen relevanten Endpunkten vorlegt, gibt der pU

nicht. Im vorliegenden Addendum werden daher keine Subgruppenanalysen betrachtet, da sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen lässt.

### Zusammenfassung

Insgesamt zeigt sich auf der positiven Seite ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dagegen stehen auf der negativen Seite statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel für die Endpunkte Schmerz, Abbruch wegen UEs, immunvermittelte UEs und Untersuchungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4]).

### 2.3 Zusammenfassung

Die Aussage zum Zusatznutzen von Atezolizumab aus der Dossierbewertung A19-81 ändert sich durch das vorliegende Addendum nicht, da die vom pU vorgelegte Studie IMpassion130 nicht geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen.

Die nachfolgende Tabelle 8 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Atezolizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-81 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 8: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-81 [online]. 20.12.2019 [Zugriff: 02.01.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 860). URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-81\\_Atezolizumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-81_Atezolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
2. Roche Pharma. Atezolizumab (Tecentriq): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 19.09.2019 [Zugriff: 03.01.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/493/#dossier>.
3. Roche Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 860: Atezolizumab (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-81. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/493/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Roche. Tecentriq 840 mg: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 10.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Celgene. Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 24.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.2 [online]. 08.2019 [Zugriff: 18.09.2019]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.2/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.2/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.2.pdf).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ ): zweckmäßige Vergleichstherapie [online]. 07.2019 [Zugriff: 09.03.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/493/#zweckmaessige-vergleichstherapie>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-33\\_Bosutinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).

**Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  (Zulassungspopulation)**

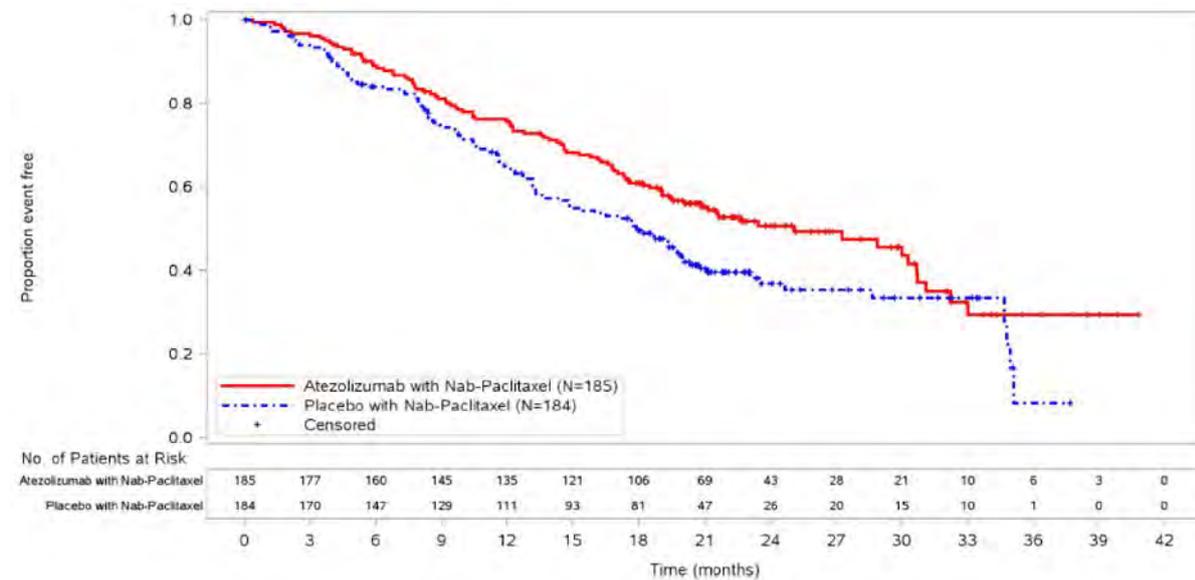


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt 02.01.2019)

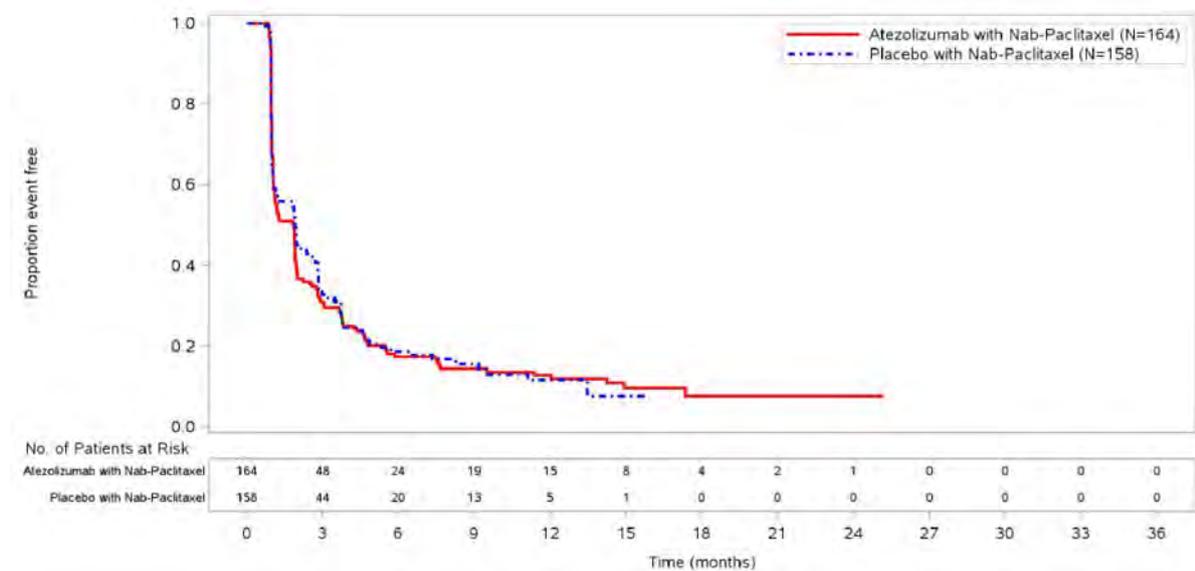


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Fatigue (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018)

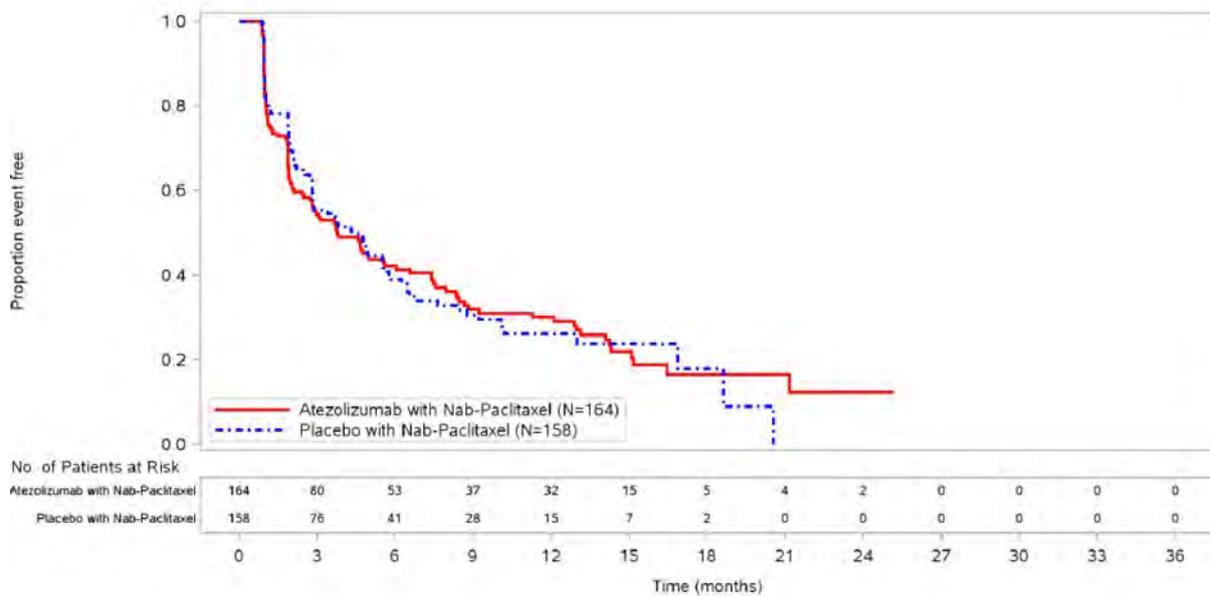


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018)

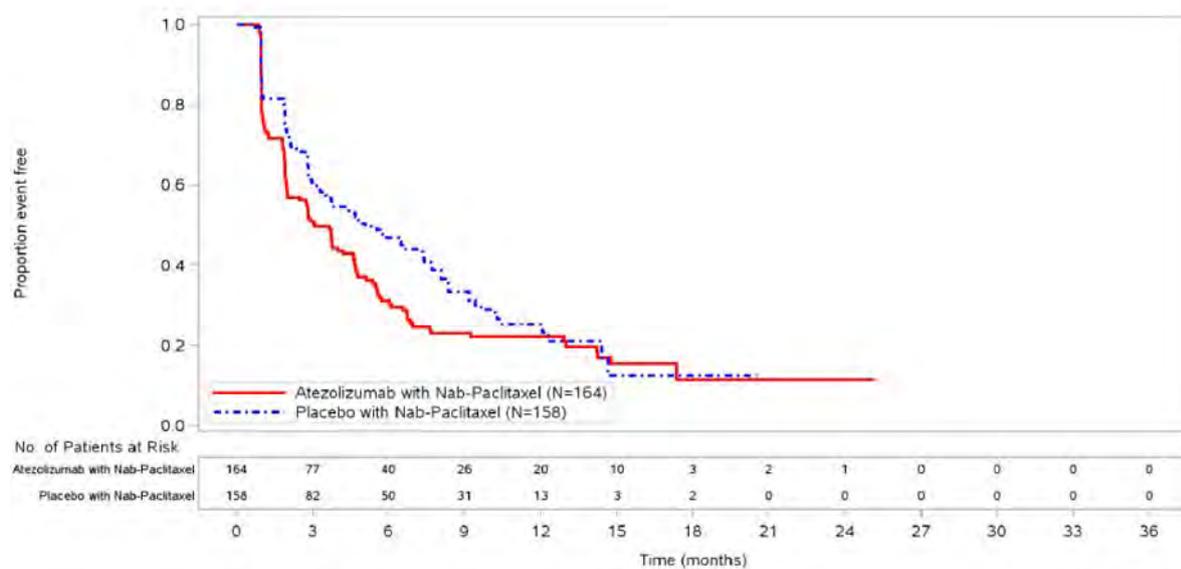


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Schmerz (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018)

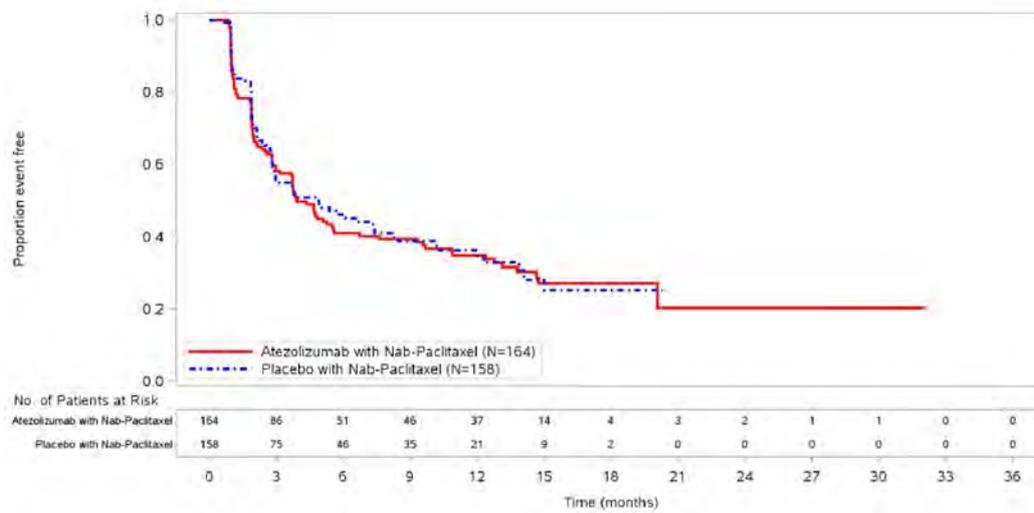


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018)

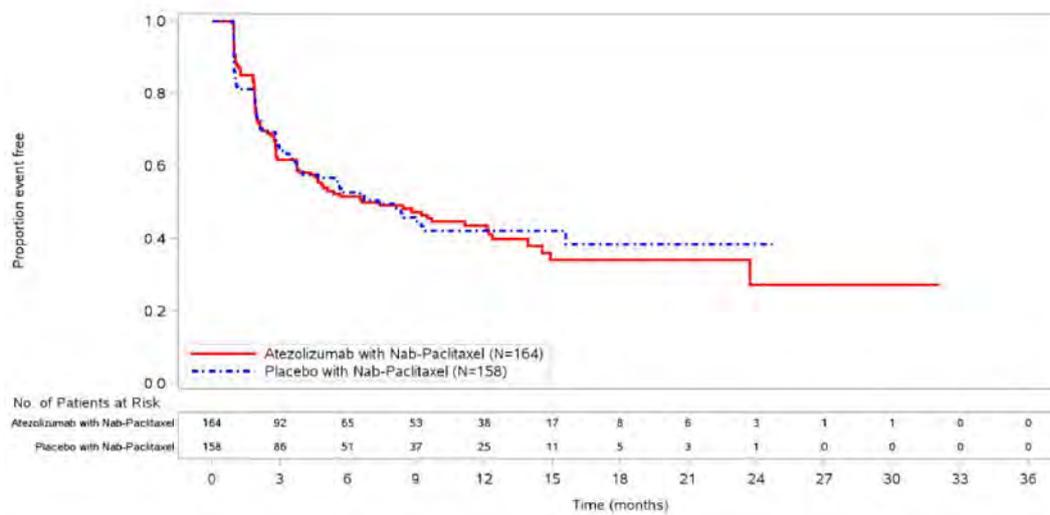


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018)

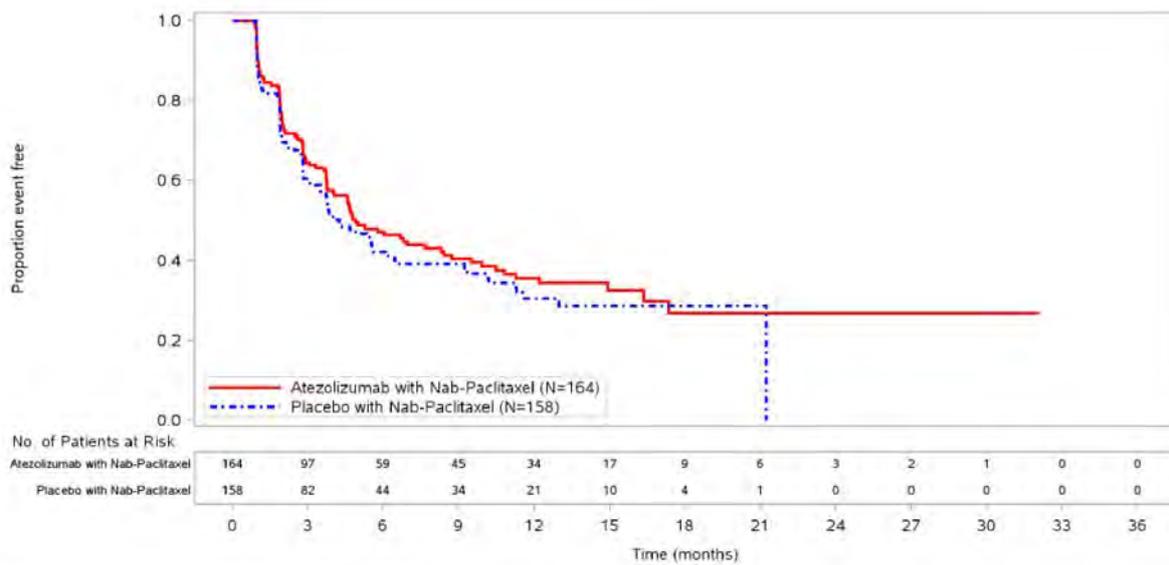


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018)

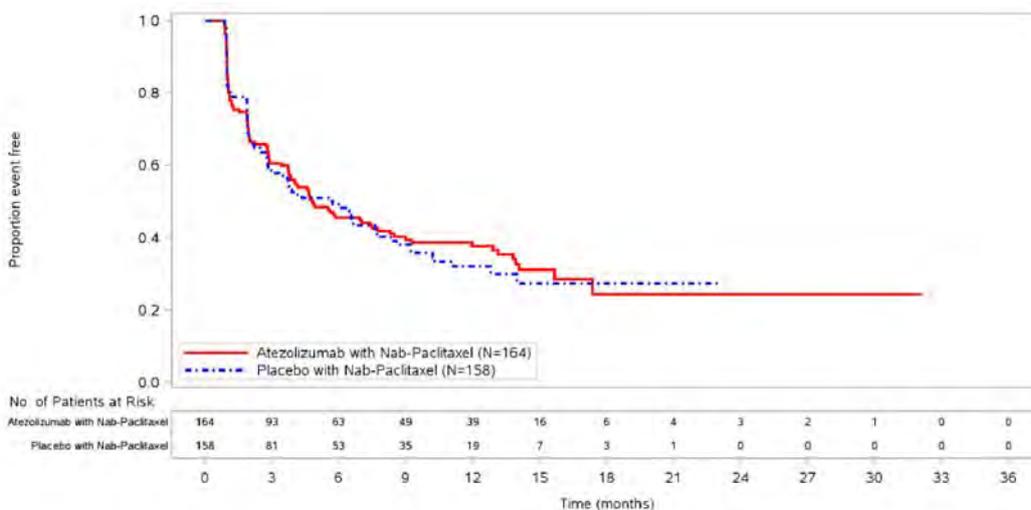


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Verstopfung (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018)

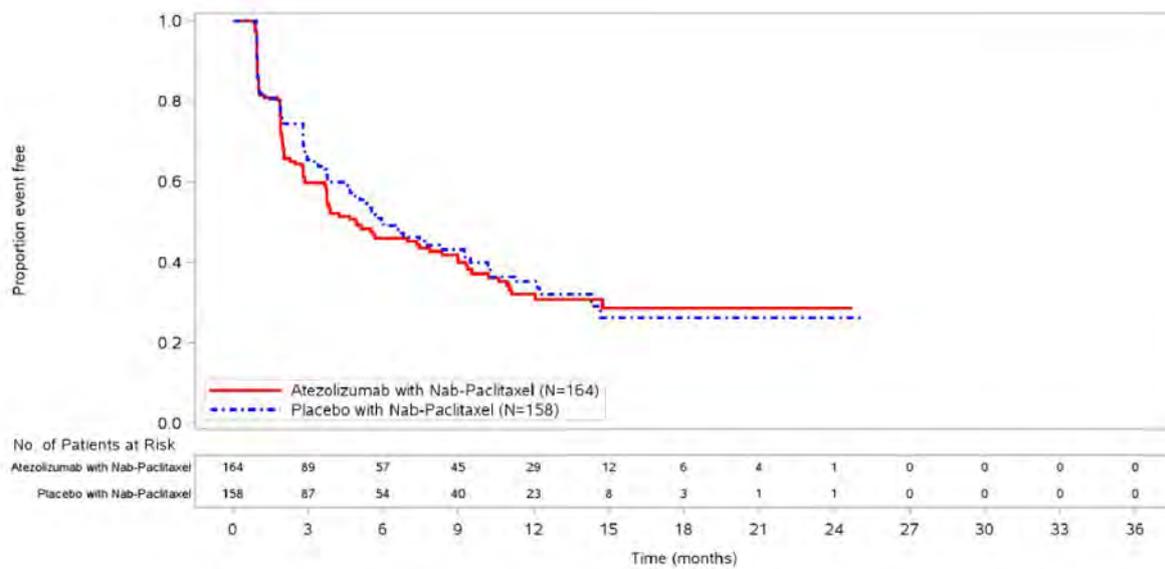


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Diarrhö (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018)

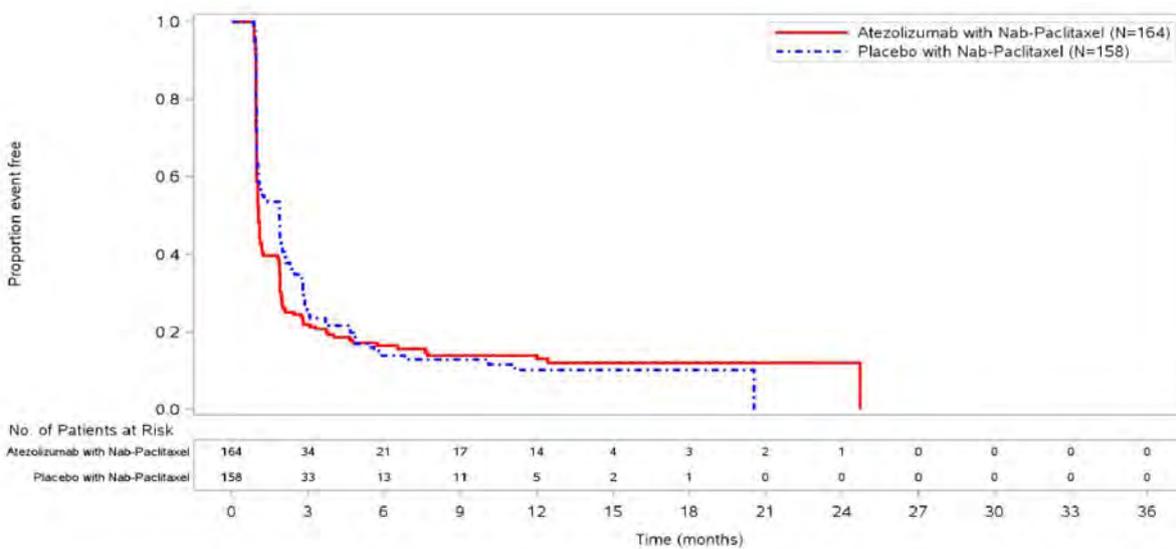


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BC23) (Datenschnitt 17.04.2018)

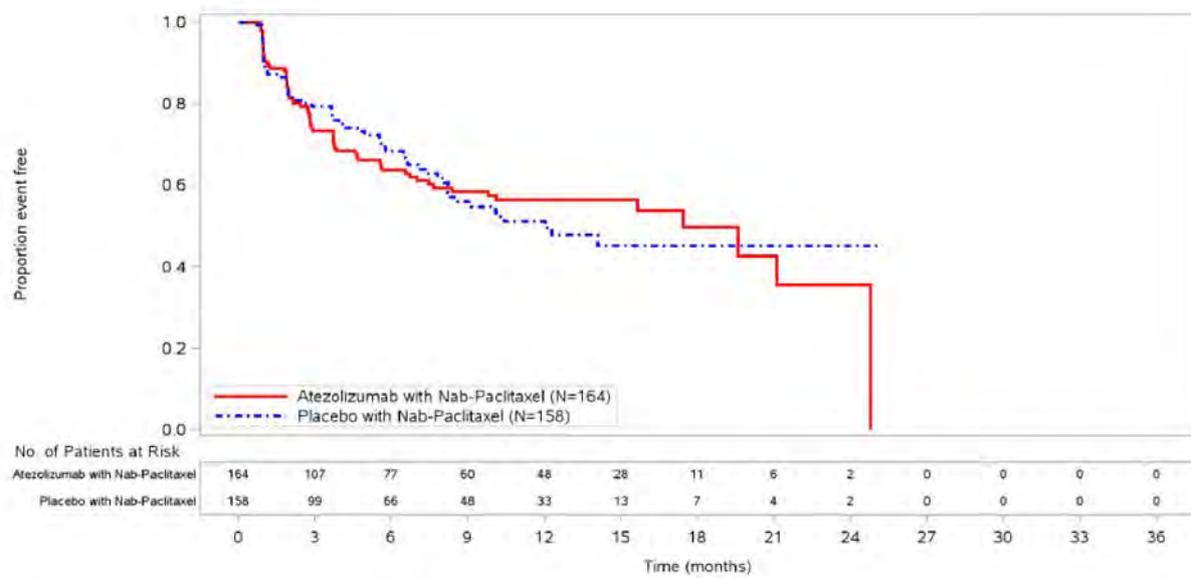


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BC23) (Datenschnitt 17.04.2018)

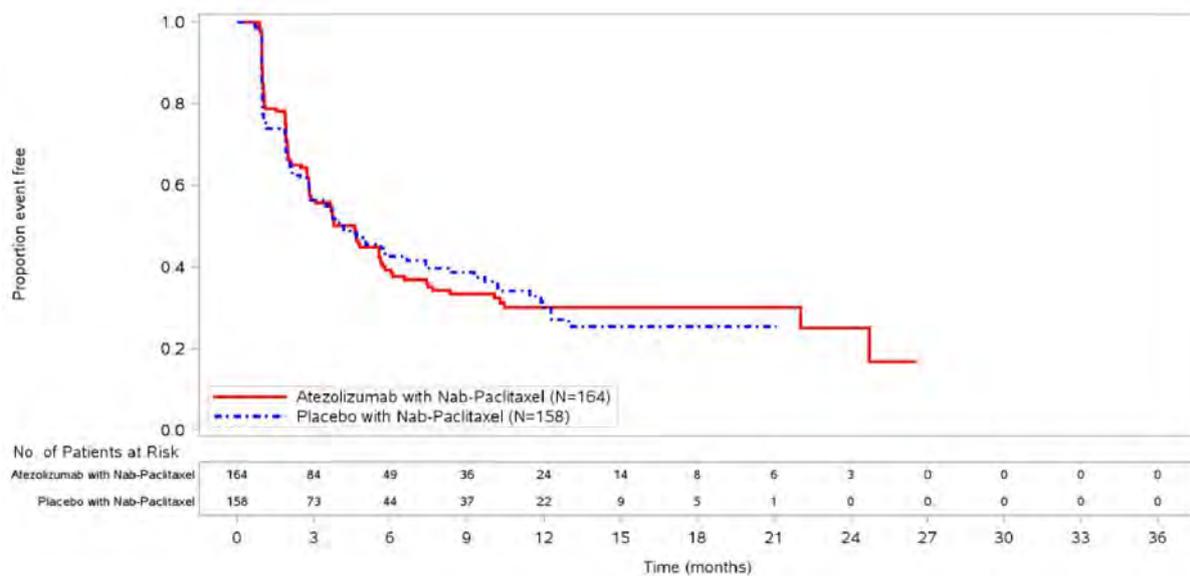


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BC23) (Datenschnitt 17.04.2018)

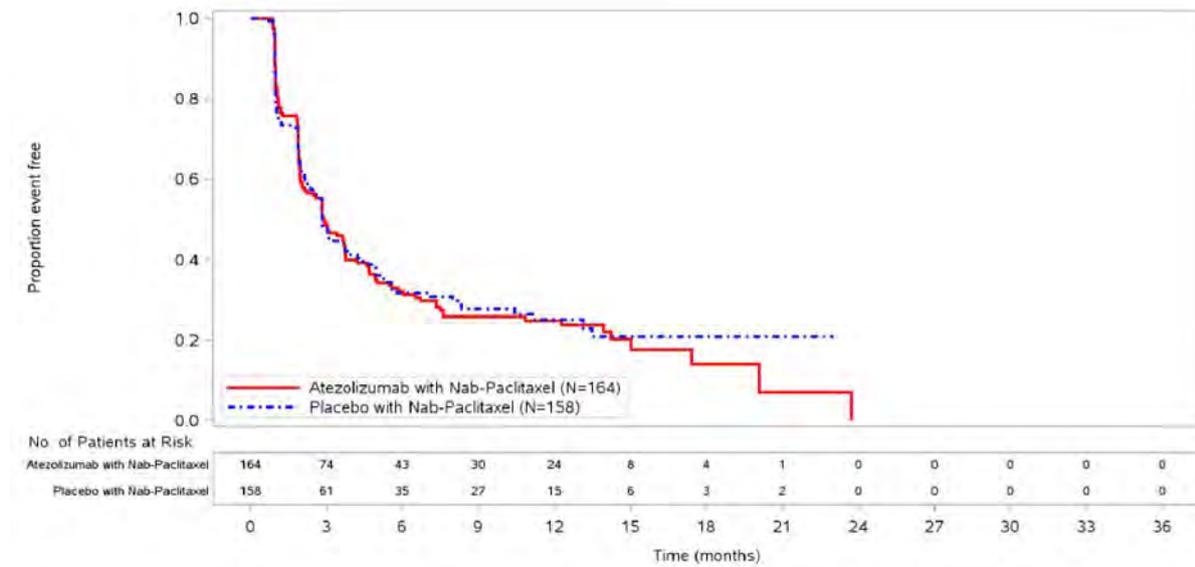


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018)

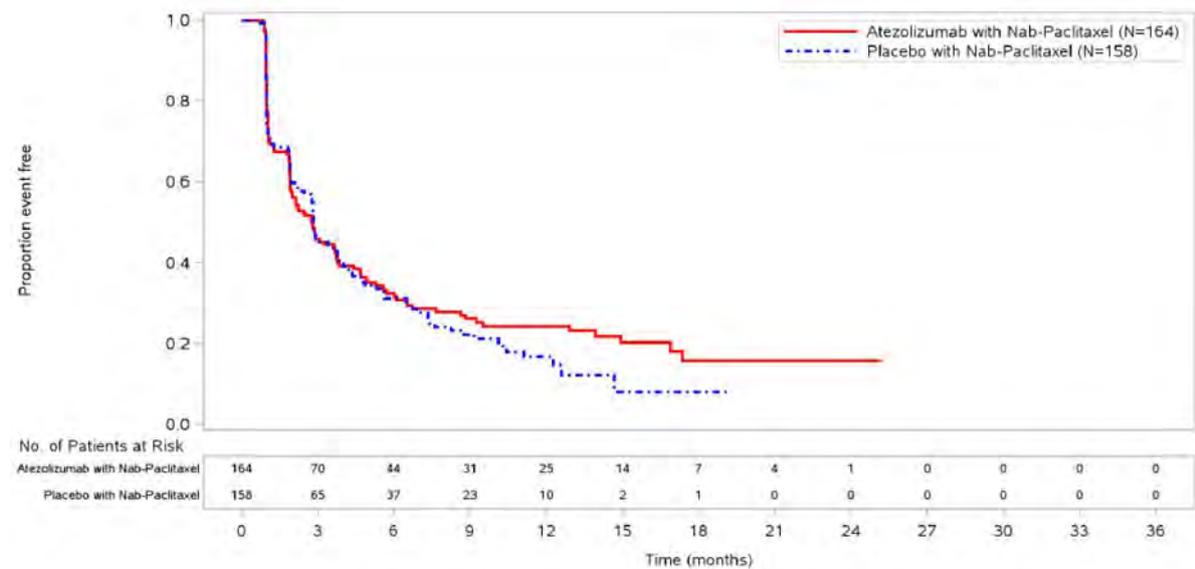


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018)

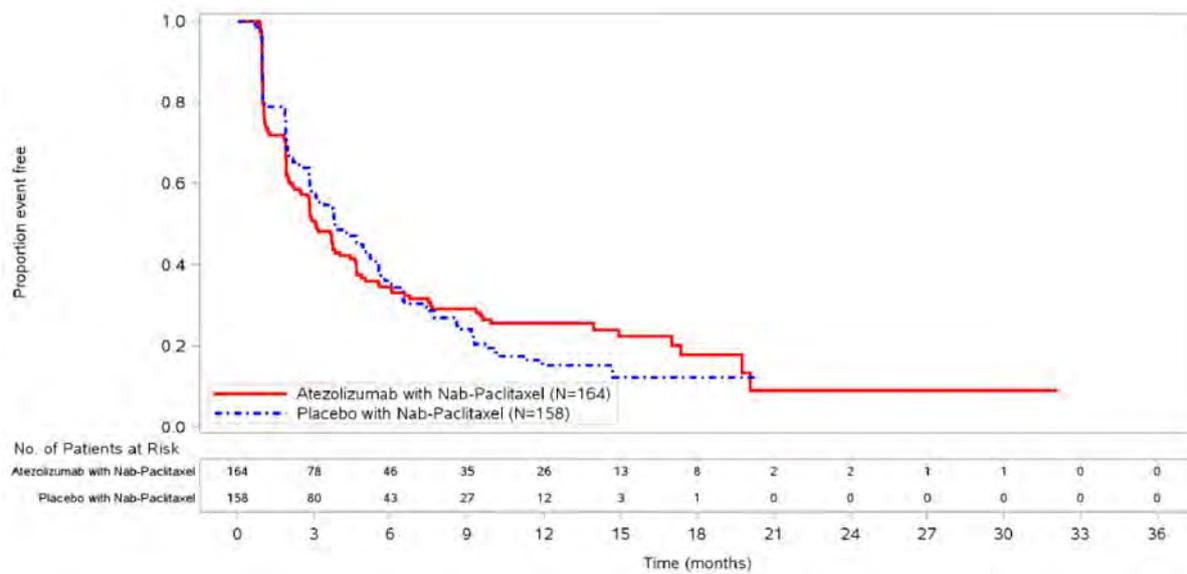


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018)

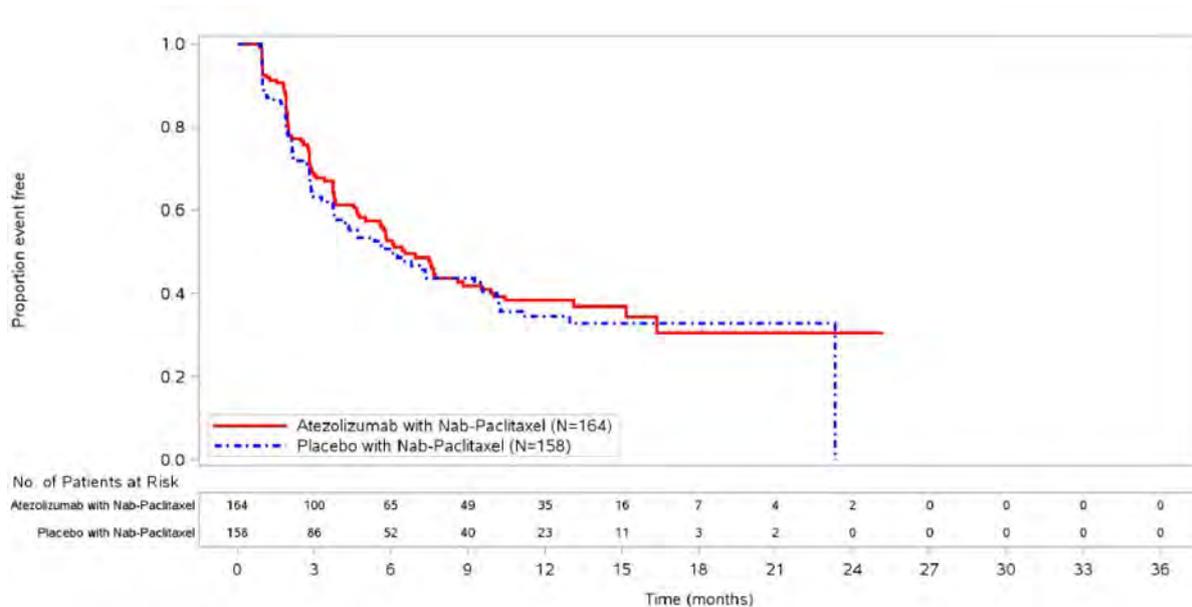


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018)

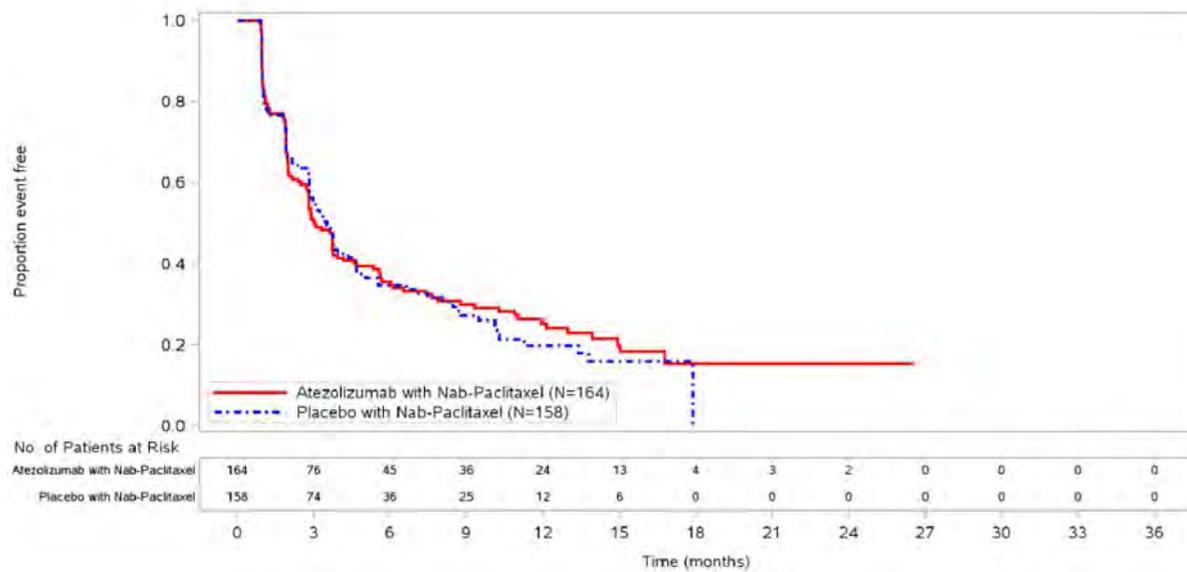


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018)

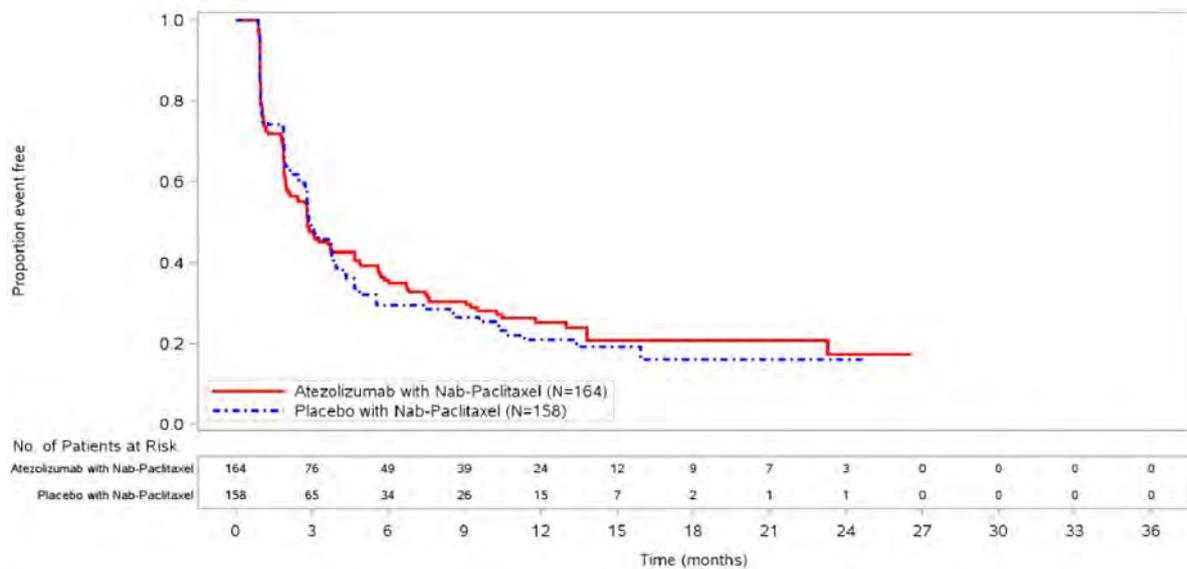


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 17.04.2018)

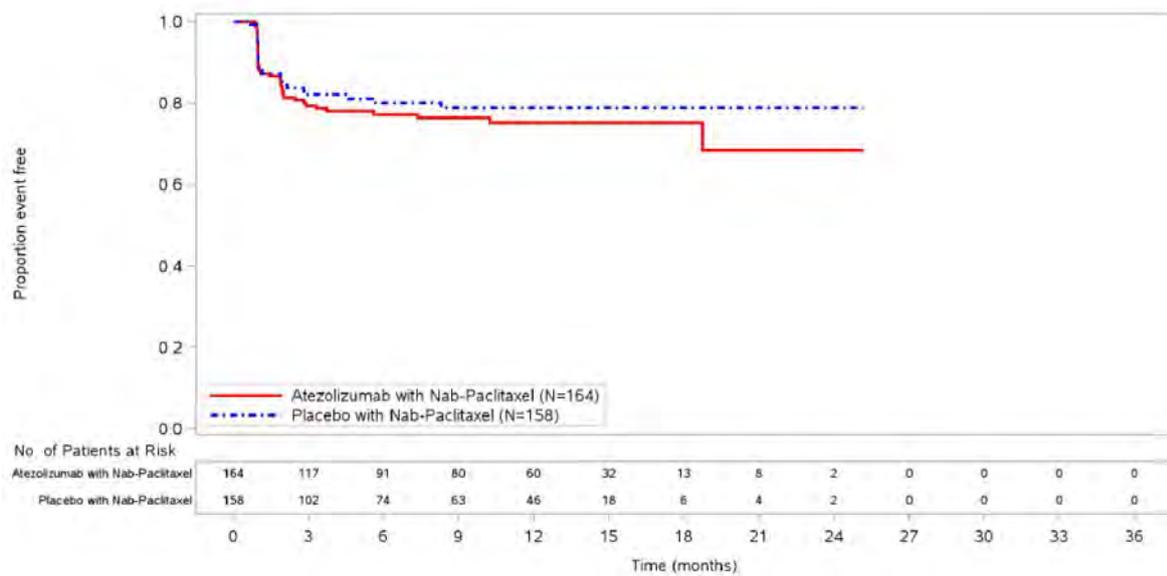


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Körperbild (EORTC QLQ-BR23) (Datenschnitt 17.04.2018)

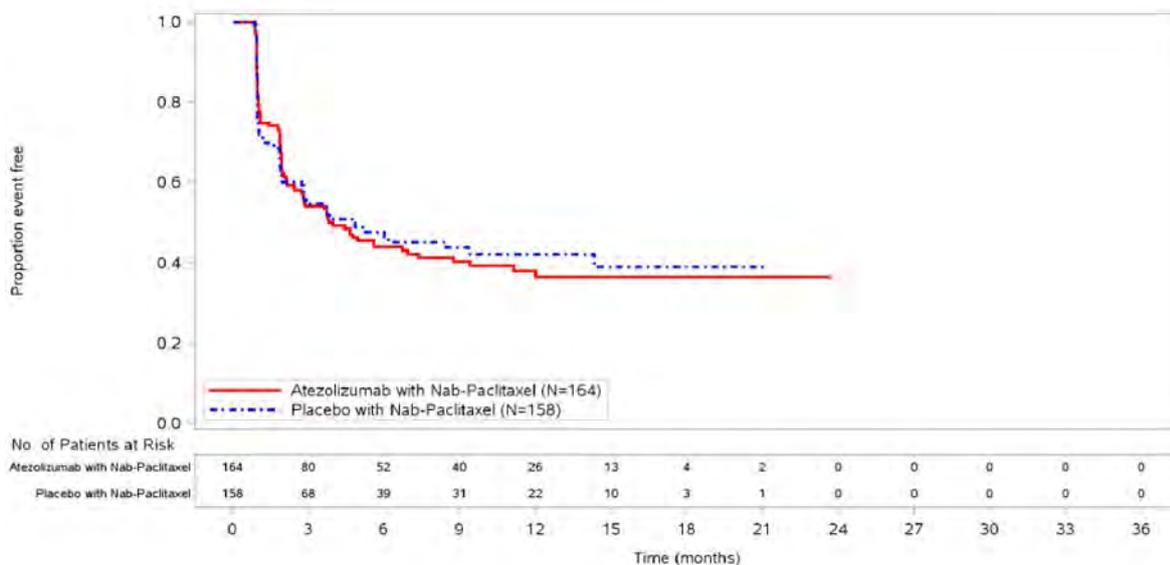


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23) (Datenschnitt 17.04.2018)

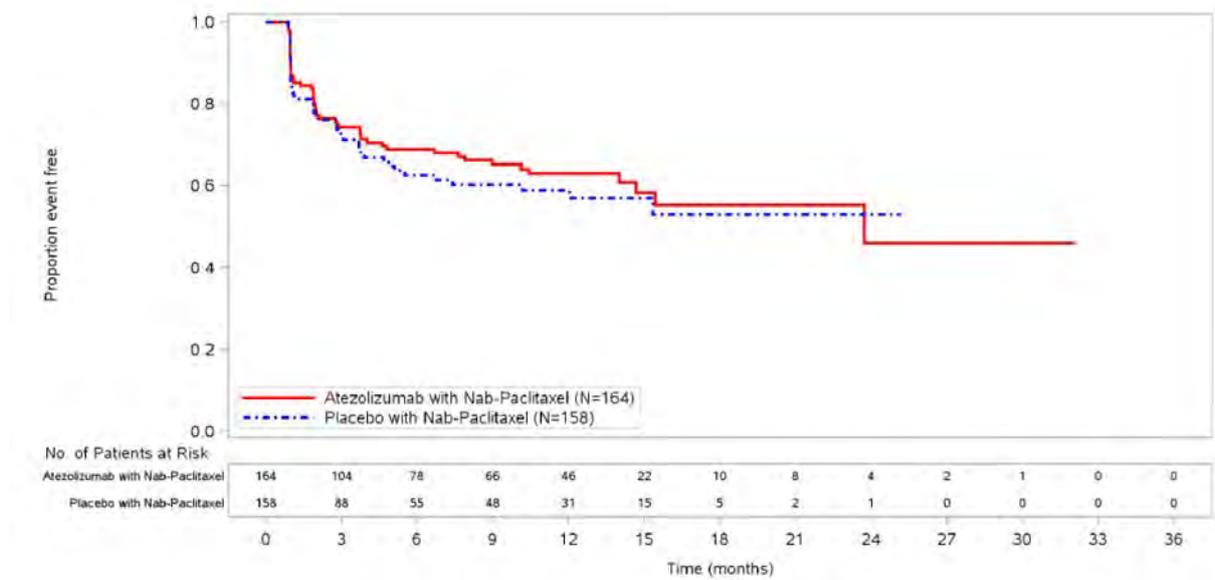


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung: sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-BR23) (Datenschnitt 17.04.2018)

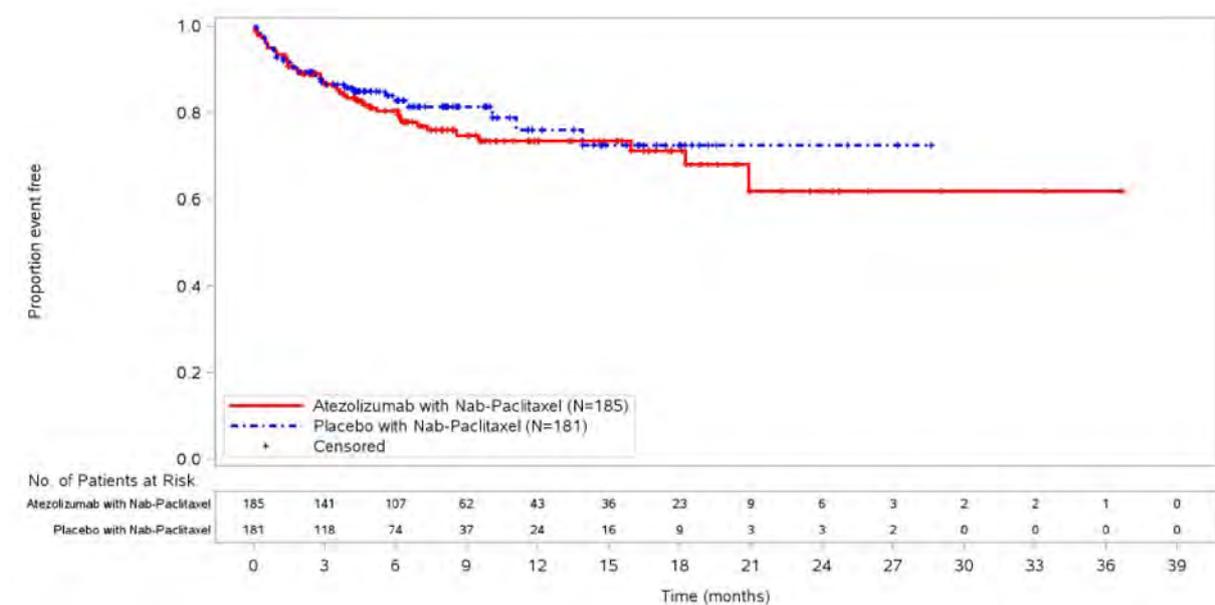


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUEs (Datenschnitt 03.09.2018)

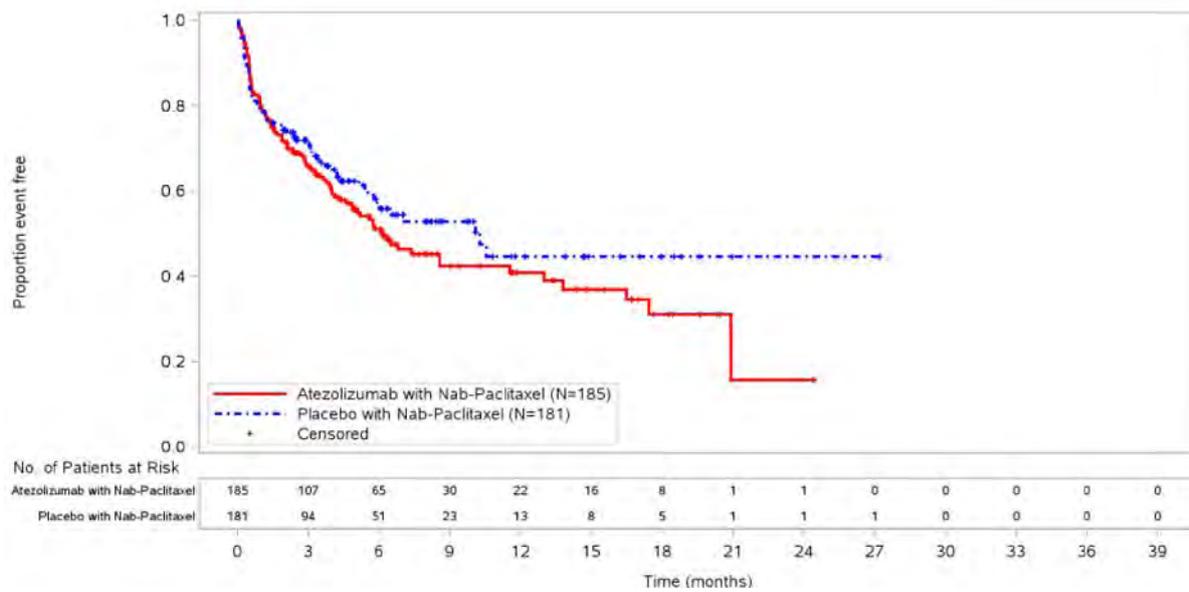


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) (Datenschnitt 03.09.2018)

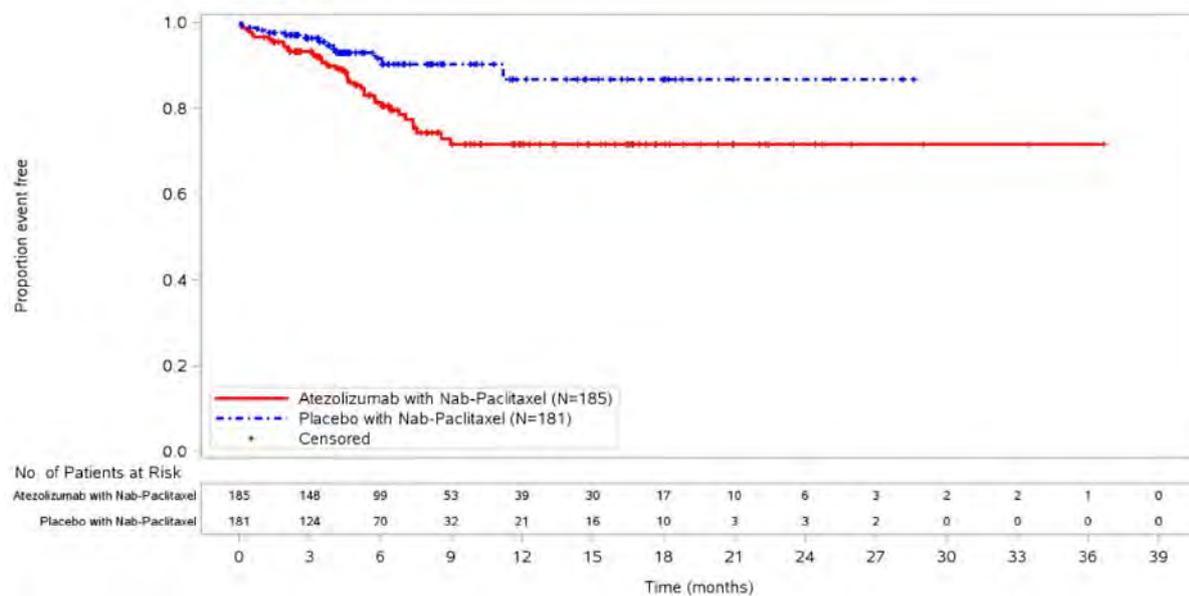


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Datenschnitt 03.09.2018)

## **Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4): Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 9: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 181
<b>IMpassion130 (Datenschnitt 03.09.2018)</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	185 (100)	177 (97,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	149 (80,5)	125 (69,1)
Alopezie	112 (60,5)	100 (55,2)
Ausschlag	31 (16,8)	29 (16,0)
Pruritus	29 (15,7)	21 (11,6)
Nagelverfärbung	16 (8,6)	11 (6,1)
trockene Haut	15 (8,1)	9 (5,0)
Erythem	12 (6,5)	7 (3,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	146 (78,9)	120 (66,3)
Ermüdung	95 (51,4)	78 (43,1)
Fieber	40 (21,6)	13 (7,2)
Oedem peripher	29 (15,7)	21 (11,6)
Asthenie	24 (13,0)	17 (9,4)
Brustkorbschmerz	14 (7,6)	9 (5,0)
Schüttelfrost	14 (7,6)	9 (5,0)
Schleimhautentzündung	13 (7,0)	10 (5,5)
Periphere Schwellung	10 (5,4)	5 (2,8)
Grippeähnliche Erkrankung	10 (5,4)	4 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	130 (70,3)	126 (69,6)
Uebelkeit	91 (49,2)	73 (40,3)
Diarrhoe	58 (31,4)	55 (30,4)
Obstipation	53 (28,6)	41 (22,7)
Erbrechen	43 (23,2)	27 (14,9)
Abdominalschmerz	18 (9,7)	20 (11,0)
Stomatitis	18 (9,7)	11 (6,1)
Schmerzen Oberbauch	10 (5,4)	13 (7,2)
Dyspepsie	14 (7,6)	9 (5,0)
Mundtrockenheit	13 (7,0)	4 (2,2)
Gastroesophageale Refluxerkrankung	12 (6,5)	3 (1,7)
Erkrankungen des Nervensystems	126 (68,1)	108 (59,7)
Kopfschmerz	45 (24,3)	33 (18,2)
periphere Neuropathie	40 (21,6)	34 (18,8)
Schwindelgefühl	32 (17,3)	20 (11,0)
Geschmacksstörung	28 (15,1)	22 (12,2)
periphere sensorische Neuropathie	31 (16,8)	15 (8,3)

Tabelle 9: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 181
Paraesthesie	16 (8,6)	15 (8,3)
Polyneuropathie	7 (3,8)	10 (5,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	110 (59,5)	79 (43,6)
Harnwegsinfektion	22 (11,9)	18 (9,9)
Infektion der oberen Atemwege	25 (13,5)	14 (7,7)
Nasopharyngitis	22 (11,9)	15 (8,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	102 (55,1)	84 (46,4)
Arthralgie	34 (18,4)	27 (14,9)
Myalgie	29 (15,7)	26 (14,4)
Rueckenschmerzen	31 (16,8)	16 (8,8)
Schmerz in einer Extremität	22 (11,9)	18 (9,9)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	10 (5,4)	10 (5,5)
Knochenschmerzen	12 (6,5)	7 (3,9)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	9 (4,9)	10 (5,5)
Muskelspasmen	14 (7,6)	3 (1,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	94 (50,8)	74 (40,9)
Husten	54 (29,2)	36 (19,9)
Dyspnoe	27 (14,6)	24 (13,3)
Epistaxis	14 (7,6)	21 (11,6)
Schmerzen im Oropharynx	11 (5,9)	7 (3,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	91 (49,2)	62 (34,3)
Anaemie	54 (29,2)	35 (19,3)
Neutropenie	43 (23,2)	28 (15,5)
Untersuchungen	69 (37,3)	55 (30,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	21 (11,4)	21 (11,6)
Alaninaminotransferase erhöht	10 (5,4)	14 (7,7)
Aspartataminotransferase erhöht	12 (6,5)	11 (6,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	11 (5,9)	10 (5,5)
Gewicht erniedrigt	5 (2,7)	12 (6,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	62 (33,5)	49 (27,1)
Appetit vermindert	36 (19,5)	23 (12,7)
Hypokaliaemie	13 (7,0)	4 (2,2)
Hypokalzaemie	13 (7,0)	2 (1,1)

Tabelle 9: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 181
Augenerkrankungen	49 (26,5)	33 (18,2)
Trockenes Auge	16 (8,6)	7 (3,9)
Traenensekretion verstaerkt	12 (6,5)	9 (5,0)
Psychiatrische Erkrankungen	44 (23,8)	38 (21,0)
Schlaflosigkeit	25 (13,5)	24 (13,3)
Gefaesserkrankungen	44 (23,8)	35 (19,3)
Lymphoedem	13 (7,0)	10 (5,5)
Hitzewallung	10 (5,4)	10 (5,5)
Hypertonie	8 (4,3)	11 (6,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	37 (20,0)	29 (16,0)
Endokrine Erkrankungen	41 (22,2)	6 (3,3)
Hypothyreose	33 (17,8)	4 (2,2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	21 (11,4)	19 (10,5)
Herzerkrankungen	17 (9,2)	17 (9,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (10,3)	9 (5,0)
Erkrankungen des Immunsystems	12 (6,5)	3 (1,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10$ Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 10: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 181
<b>IMpassion130 (Datenschnitt 03.09.2018)</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	43 (23,2)	31 (17,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (5,9)	11 (6,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (5,4)	4 (2,2)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 5</math> % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind  b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 11: Häufige schwere UEs<sup>a</sup> (CTCAE-Grad 3–4) – RCT, direkter Vergleich:  
Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 181
<b>IMpassion130 (Datenschnitt 03.09.2018)</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)</b>	97 (52,4)	73 (40,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21 (11,4)	21 (11,6)
Neutropenie	14 (7,6)	16 (8,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (7,0)	4 (2,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (5,4)	7 (3,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (7,6)	9 (5,0)
Untersuchungen	26 (14,1)	11 (6,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	11 (5,9)	8 (4,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (5,9)	10 (5,5)
Erkrankungen des Nervensystems	25 (13,5)	11 (6,1)
periphere Neuropathie	11 (5,9)	3 (1,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (5,9)	4 (2,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 12: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel (Zulassungspopulation) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 181
<b>PT<sup>a, b</sup></b>		
<b>IMpassion130 (Datenschnitt 03.09.2018)</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	37 (20,0)	13 (7,2)
Ermüdung	2 (1,1)	4 (2,2)
Peripheres Ödem	1 (0,5)	0 (0)
Schleimhautentzündung	1 (0,5)	0 (0)
Akute Nebennierenrindeninsuffizienz	1 (0,5)	0 (0)
Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion	1 (0,5)	0 (0)
Pharyngitis (Rachenentzündung)	1 (0,5)	0 (0)
Ekzem	1 (0,5)	0 (0)
Schmerzhaftigkeit Nagelbett	1 (0,5)	0 (0)
Nagelverfärbung	1 (0,5)	0 (0)
Akute Nierenschädigung	1 (0,5)	0 (0)
Harnwegsschmerzen	1 (0,5)	0 (0)
Neutropenie	0 (0)	1 (0,6)
Schmerzen Unterbauch	1 (0,5)	0 (0)
Stomatitis (Mundkatarrh)	1 (0,5)	0 (0)
Gleichgewichtsstörungen	1 (0,5)	0 (0)
Neurotoxizität	1 (0,5)	0 (0)
Parästhesie	1 (0,5)	0 (0)
Periphere Neuropathie	12 (6,5)	3 (1,7)
Periphere sensorische Neuropathie	6 (3,2)	4 (2,2)
Polyneuropathie	2 (1,1)	1 (0,6)
Hautinfektion	0 (0)	1 (0,6)
Pneumonie	0 (0)	1 (0,6)
Lebertoxizität	1 (0,5)	0 (0)
Angst	1 (0,5)	0 (0)
Hypokaliämie	1 (0,5)	0 (0)
Erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT)	0 (0)	1 (0,6)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,5)	0 (0)
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST)	1 (0,5)	1 (0,6)
Erhöhte $\gamma$ -Glutamyltransferase	1 (0,5)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,5)	0 (0)
Oberschenkelfraktur	1 (0,5)	0 (0)
a. MedDRA-Version 21.0; PT-Schreibweise ohne Anpassung vom pU übernommen		
b. Der pU berichtet lediglich Auswertungen auf Ebene von PTs. Auf der Ebene von SOCs legt der pU keine Auswertungen vor.		

Tabelle 12: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel (Zulassungspopulation) (mehrseitige Tabelle)

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

**Anhang C – Ergebnisse zur EQ-5D VAS (ergänzende Darstellung)**

Tabelle 13: Ergebnisse (ergänzende Darstellung zum Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel		Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>IMpassion130</b>					
<b>Morbidität<sup>b</sup> (Datenschnitt 17.04.2018)</b>					
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) <sup>c</sup>	161	2,8 [1,9; 3,7] 122 (75,8)	151	3,7 [2,8; 5,2] 102 (67,5)	1,07 [0,82; 1,40]; 0,590
<p>a. Cox-Regressionsmodell und Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)</p> <p>b. Ergebnisse für alle Patientinnen und Patienten, für die eine Auswertung zu Studienbeginn und mindestens 1 Auswertung nach Studienbeginn vorlag.</p> <p>c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					