

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atezolizumab neues Anwendungsgebiet (Mammakarzinom)

Berlin, den 23. Januar 2020

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet, Mammakarzinom) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 860,

Auftrag: A19-81, Version 1.0, Stand: 20.12.2019:

https://www.iqwig.de/download/A19-81_Atezolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2019-10-01-D-470:

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

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie	5
Bewertung der AkdÄ	5
Studie IMpassion 130	6
Design (16-18).....	6
Bewertung AkdÄ	6
Endpunkte	7
Mortalität	8
Morbidität	9
Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	10
Gesundheitsstatus	10
Verträglichkeit	10
Bewertung AkdÄ	11
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Fazit	12
Literaturverzeichnis.....	12

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) kann auf Tumorzellen und/oder tumorinfiltrierenden Immunzellen exprimiert werden und zur Inhibierung der antitumoralen Immunantwort im Mikromilieu des Tumors beitragen. Durch die Bindung von PD-L1 an die Rezeptoren PD-1 und B7.1 auf T-Zellen und Antigen-präsentierenden Zellen wird die zytotoxische T-Zellaktivität, die T-Zellproliferation und die Zytokinproduktion unterdrückt.

Atezolizumab ist ein im Fc-Teil modifizierter, humanisierter monoklonaler Immunglobulin G1(IgG1)-Antikörper, der direkt an PD-L1 bindet und zu einer dualen Blockade der PD-1- und B7.1-Rezeptoren führt. Dadurch wird die PD-L1/PD-1-vermittelte Hemmung der Immunantwort aufgehoben und die antitumorale Immunantwort reaktiviert, ohne dass eine antikörperinduzierte zelluläre Zytotoxizität ausgelöst wird. Atezolizumab hat keinen Einfluss auf die PD-L2/PD-1-Interaktion, sodass die PD-L2/PD-1-vermittelten inhibitorischen Signale fortbestehen (1).

Zurzeit sind neben Atezolizumab die monoklonalen Antikörper Avelumab und Durvalumab als PD-L1-Inhibitoren zur Behandlung von Tumorerkrankungen zugelassen (2;3).

In der vorliegenden Dossierbewertung des IQWiG wird der Nutzen von Atezolizumab in der Indikation metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes Hormonrezeptor- und HER2-negatives Mammakarzinom (triple-negatives Mammakarzinom, TNBC) beurteilt. Atezolizumab wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben (4).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 6]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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 taxanhaltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b. Der pU wählt das Taxan nab-Paclitaxel aus. PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom	

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) benennt zwar die ZVT des G-BA, zieht aber für das vorliegende Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie den hierfür nicht zugelassenen Wirkstoff Paclitaxel-Humanserumalbumin-gebundene Nanopartikel (nab-Paclitaxel) als Vergleichstherapie heran. Nab-Paclitaxel ist nur zugelassen für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei Erwachsenen, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin enthaltende Therapie nicht angezeigt ist (5). Der G-BA weist darauf hin, dass nab-Paclitaxel nur dann als Komparator für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden kann, wenn im Dossier anhand von geeigneten Studien nachgewiesen wird, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar ist mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Paclitaxel (6). Der pU legt hierzu Daten aus verschiedenen Studien vor, die aber nach Bewertung des IQWiG nicht ausreichen, um die geforderte Vergleichbarkeit zu zeigen. [IQWiG Dossierbewertung, S. 9, Tab. 6]

Bewertung der AkdÄ

Die vom pU vorgelegten acht Studien eignen sich nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich, der mindestens für eine Aussage zur Äquivalenz zu fordern ist. Das IQWiG legt für die AkdÄ nachvollziehbar dar, dass die vorgelegten Studien (sechs direkte Vergleiche von nab-Paclitaxel mit Paclitaxel, ein Vergleich mit Docetaxel sowie eine Metaanalyse) unzureichend sind, um eine Vergleichbarkeit zu belegen. Die angeführten Begründungen umfassen: keine Übereinstimmung des Anwendungsgebietes in drei Studien (7-9), keine Zulassung für Docetaxel in der Erstlinie in einer Studie (10), Zusammenfassung in einer Metaanalyse verschiedener, teils nicht zugelassener Therapien (11), deutliche Abweichung der Dosierung von nab-Paclitaxel in zwei Studien vs. der in der Studie IMpassion130 eingesetzten (12-14) sowie ein ungeeignetes Design (retrospektive Kohortenstudie, (15) und zudem u. a. fehlende Daten zur Verträglichkeit in einer Studie (15).

Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass die vom pU vorgelegten Daten nicht ausreichend sind, um zu zeigen, dass nab-Paclitaxel im Nutzen tatsächlich vergleichbar ist mit einem Taxan, das im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms in der Erstlinientherapie zugelassen ist. Auch legt der pU keine Studie für einen adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator vor, der für die Bewertung von nab-Paclitaxel im Vergleich zu einer anthrazyklin-/taxanhaltigen Therapie in zugelassener Dosierung und Anwendung geeignet wäre.

Studie IMpassion 130

[IQWiG Dossierbewertung, S. 17; Dossier pU, Modul 4A, S. 96, S. 101]

Design (16-18)

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab die multizentrische, internationale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie IMpassion130 vor. Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC. Es wurden 902 nicht wegen Metastasierung oder fortgeschrittenen Stadiums vorbehandelte Patientinnen eingeschlossen. Gewebe für eine PD-L1-Bestimmung musste verfügbar sein. Eine adjuvante Radio- und/oder Chemotherapie musste seit mehr als 12 Monaten abgeschlossen sein. Eine Randomisierung der Patientinnen erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (n = 451) bzw. in den Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (n = 451) der Studie. Hierbei wurde eine Stratifizierung nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger (neo)adjuvanter Taxantherapie (ja vs. nein) vorgenommen. Die Patientinnen erhielten in einem 28-Tage-Zyklus an den Tagen 1 und 15 jeweils 840 mg Atezolizumab bzw. Placebo. Nab-Paclitaxel wurde an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 100 mg/m² KOF verabreicht. Die Studienbehandlung erfolgte bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression nach RECIST Version 1.1 oder inakzeptabler Toxizität.

Der Population PD-L1 ≥ 1 % gehörten 369 Patientinnen (41 %) an: 185 Patientinnen Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 184 Patientinnen im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Der ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) lag bei 0 oder 1 (59,3 % bzw. 40,4 %). Eine vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie erhielten 65,6 % der Patientinnen; von ihnen 51,5 % ein Taxan und/oder 56,9 % ein Anthrazyklin. Diese Subpopulation umfasst auch Patientinnen, die auch für eine Anthrazyklinbehandlung geeignet sind, obwohl Paclitaxel als Monotherapie in der Erstlinie nur für Anthrazyklin ungeeignete Patientinnen zugelassen ist. [Dossier pU, Modul 4A, S. 108–110]

Bewertung AkdÄ

Eine nab-Paclitaxel-Monotherapie ist zugelassen für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin enthaltende Therapie nicht angezeigt ist (5). Die in der Zulassung zur Folgetherapie empfohlene Dosis beträgt 260 mg/m² q3w entsprechend einer 4-Wochendosis von 347

mg/m². Eine Zulassung für die Erstlinientherapie besteht nicht. Ein hierfür gestellter Antrag bei der EMA wurde laut IQWiG-Dossierbewertung S. 7 vom pU wegen eines gegenüber Paclitaxel numerisch kürzeren Gesamtüberlebens (OS) zurückgezogen. Zudem entspricht die in der Studie eingesetzte Dosierung auch nicht der in der Nationalen VersorgungsLeitlinie empfohlenen Dosierung (19). [IQWiG Dossierbewertung, S. 7]

Die in der IMpassion130-Studie für die Vergleichstherapie und experimentellen Arm gewählte nab-Paclitaxel-Dosis (100 mg/m² q3/4w) wurde prospektiv vergleichend getestet: Eine randomisierte Phase-II-Studie verglich zur Erstlinientherapie bei insgesamt 302 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom folgende vier Arme (20):

- Arm A: nab-Paclitaxel 300 mg/m² q3w (4-Wochen-Dosis: 400 mg/m²)
- Arm B: nab-Paclitaxel 100 mg/m² q3/4w (4-Wochen-Dosis: 300 mg/m²)
- Arm C: nab-Paclitaxel 150 mg/m² q3/4w (4-Wochendosis 450 mg/m²)
- Arm D: Docetaxel 100 mg/m² q3w (4-Wochen-Dosis 100 mg/m²)

In Arm B wurde das kürzeste OS beobachtet, signifikant kürzer als in Arm C (Hazard Ratio (HR) zugunsten Arm C: 0,575; p = 0,008). Die HR und Signifikanztestung für den Vergleich von Arm B mit Arm A und D wurden nicht mitgeteilt.

Danach zeigt sich im OS für die niedrige nab-Paclitaxeldosis von 100 mg/m² q3/4w keine Gleichwertigkeit gegenüber nab-Paclitaxel in der für Folgetherapien zugelassenen Dosis oder gegenüber Docetaxel.

Endpunkte

Der pU legt Ergebnisse aus einer Subgruppe mit Patientinnen PD-L1 ≥ 1 % der Studie IMpassion130 vor.

Die primären Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das OS, wobei vor Studienbeginn eine Subgruppenanalyse, u. a. nach der Expression von PD-L1 an tumorinfiltrierenden Lymphozyten, geplant war. Bei der Randomisierung erfolgte allerdings keine Prästratifizierung entsprechend diesem Merkmal.

Der pU legt für die Patientinnen mit PD-L1 ≥ 1 % Daten vor, denen unterschiedliche Datenschnitte zugrunde liegen:

- für OS, PFS, objektive Ansprechrate (ORR) und die Dauer des ORR zum 17.04.2018 und 02.01.2019
- für Symptome, Gesundheitszustand und Lebensqualität (QoL) zum 17.04.2018
- für die Safety-Daten zum 03.09.2018 (im Rahmen des FDA 3-Monate-Sicherheitsupdates, der Zeitpunkt war nicht präspezifiziert).

Ab 07.09.2016 konnten Patientinnen ggf. auch nach Progress des Mammakarzinoms unter Entblindung weiter Atezolizumab erhalten und ab 28.09.2018 auch ohne Progression vom Placebo- in den Atezolizumab-Arm wechseln. [IQWiG Dossierbewertung, S. 50]

Mortalität

Ab 07.09.2016 konnten Patientinnen ggf. auch nach Progress des Mammakarzinoms

OS in der Subpopulation PD-L1 \geq 1 % [Dossier pU, Modul 4A, S. 111, S. 116–120]

Das OS war ein ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie. Das OS wurde als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache definiert.

Die Ergebnisse zur Endpunktkategorie Mortalität sowie die dazu gehörigen Subgruppenanalysen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Gesamtüberleben – Population PD-L1 \geq 1 %

IMpassion 130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184
ITT-Population		
Datenschnitt vom 17.04.2018 – 1. Analyse		
Anzahl Ereignisse n (%)	64 (34,6)	88 (47,8)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens: Monate (95 % CI) ^a	25,0 (22,6; NE)	15,5 (13,1–19,4)
stratifizierte Analyse ^b : HR (95 % CI) p-Wert ^c	0,62 (0,45–0,86); 0,0035	
Datenschnitt vom 02.01.2019 – 2. Analyse		
Anzahl Ereignisse n (%)	94 (50,8)	110 (59,8)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens: Monate (95 % CI) ^a	25,0 (19,5–30,7)	18,0 (13,6–20,1)
stratifizierte Analyse ^b : HR (95 % CI), p-Wert ^c	0,71 (0,54–0,93) 0,0133	
a: nach Brookmeyer-Crowley		
b: stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)		
c: Log-Rank-Test		
HR: Hazard Ratio; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: nicht erreicht		

Zum Zeitpunkt der 2. Analyse des OS waren in der Population PD-L1 \geq 1 % insgesamt 204 Todesfälle aufgetreten: 94 (50,8 %) unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel und 110 (59,8 %) unter Placebo + nab-Paclitaxel. Das mediane OS betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 25,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 18,0 Monate. Es zeigte sich ein Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR 0,71; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,54–0,93; p = 0,0133), der aber auch nach Einschätzung der Autoren wegen des hierarchischen Testansatzes nur einen exploratorischen Charakter besitzt (17;21).

Morbidität

PFS [Dossier pU, Modul 4A, S. 122, S. 126]

Das PFS war ein ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie. Das PFS war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Zeitpunkt des Auftretens einer Krankheitsprogression, bewertet durch den Prüfarzt (INV-PFS) gemäß RECIST Version 1.1-Kriterien, oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat.

Tabelle 3: Progressionsfreies Überleben – Population PD-L \geq 1 %, IRC-bewertet

IMpassion 130	Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185	Placebo + nab-Paclitaxel N = 184
ITT-Population		
Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse		
Anzahl Ereignisse n (%)	129 (69,7)	143 (77,7)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens: Monate (95 % CI) ^a	7,4 (5,7–8,8)	4,0 (3,7–5,6)
stratifizierte Analyse ^b : HR (95 % CI) p-Wert ^c	0,63 (0,50–0,81); 0,0002	
Datenschnitt vom 02.01.2019 – ergänzende Analyse		
Anzahl Ereignisse n (%)	134 (72,4)	150 (81,5)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens: Monate (95 % CI) ^a	7,4 (5,7–9,0)	4,0 (3,7–5,6)
stratifizierte Analyse ^b : HR (95 % CI), p-Wert ^c	0,67 (0,53–0,85) 0,0008	
a: nach Brookmeyer-Crowley		
b: stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)		
c: Log-Rank-Test		
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PFS: progressionsfreies Überleben		

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse des PFS wurden insgesamt 295 PFS-Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen durch die Prüfarzte beobachtet. Dabei hatten weniger Patientinnen im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (138; 74,6 %) ein Ereignis als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (157; 85,3 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR 0,62; 95 % CI 0,49–0,78; $p < 0,0001$).

Das mediane PFS betrug 7,5 Monate im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 5,0 Monate im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm und wurde damit durch die Gabe von Atezolizumab + nab-Paclitaxel statistisch signifikant um 2,5 Monate verlängert.

ORR und Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) [Dossier pU, Modul 4A, S. 129, S. 132–133]

ORR und DOR stellten sekundäre Endpunkte dar.

Zur Primäranalyse betrug die durch den Prüfarzt bewertete ORR im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 58,9 % (n = 109) und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 42,6 % (n = 78) und war unter der Therapie mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel statistisch signifikant höher als unter Placebo + nab-Paclitaxel. Das relative Risiko (RR) betrug 1,39 (95 % CI 1,14–1,70) mit $p = 0,0014$.

Zur Primäranalyse betrug die mediane DOR im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 8,5 Monate und war damit 3,0 Monate länger als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm mit einem Median von 5,5 Monaten. Es lag ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu der mit Placebo + nab-Paclitaxel vor (HR 0,56; 95 % CI 0,39–0,81; $p = 0,0017$).

Die Ergebnisse zur ORR und DOR wurden in der ergänzenden Analyse vom 02.01.2019 jeweils bestätigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-30 [Dossier pU, Modul 4A, S. 138, S. 143]

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für sieben der acht Symptomskalen. Für Schmerz zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR 1,34 ;95 % CI 1,03–1,76; $p = 0,0312$).

Gesundheitsstatus

EQ-5D-VAS [Dossier pU, Modul 4A, S. 160, S. 164]

Es zeigte sich bei der EQ-5D-VAS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR 1,07; 95 % CI 0,82–1,40; $p = 0,5896$).

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) in der Population PD-L1 ≥ 1 % [Dossier pU, Modul 4A, S. 184, S. 187–193]

Es zeigte sich in der Zeit bis zum Ereignis kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR 1,13; 95 % CI 0,92–1,39; $p = 0,2418$).

UE Grad 3 und 4 in der Population PD-L1 ≥ 1 %

- 97 Patientinnen (52,4 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm
- 73 Patientinnen (40,3 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm

Der pU schreibt hierzu: Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 3–4 (HR 1,20; 95 % CI 0,89–1,63; $p = 0,2337$).

Kumulative Inzidenz therapiebedingter UE Grad 3 und 4 in der Population PD-L1 \geq 1 %:

- 76 Patientinnen (41,1 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm
- 49 Patientinnen (27,1 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm

UE Grad 5 (Todesfälle)

Im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm sind 2 Patientinnen (1,1 %) verstorben (UE Grad 5), verglichen mit einer Patientin (0,6 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (kein signifikanter Unterschied).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Kumulative Inzidenz:

- 43 Patientinnen (23,2 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm
- 31 Patientinnen (17,1 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm

Der pU schreibt hierzu: Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Eintritt eines SUE (HR 1,17; 95 % CI 0,74–1,87; $p = 0,5007$).

Kumulative Inzidenz therapiebedingter SUE:

- 21 Patientinnen (11,4 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm
- 14 Patientinnen (7,7 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Kumulative Inzidenz:

- 37 Patientinnen (20,0 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm
- 13 Patientinnen (7,2 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm

Der pU schreibt hierzu: Der Unterschied für die Zeit bis zum Eintritt eines Behandlungsabbruchs aufgrund von UE zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel ist signifikant (HR: 2,34; 95 % CI 1,24–4,41; $p = 0,0068$).

Bewertung AkdÄ

Eine Behandlung von Patientinnen mit TNBC und PD-L1 \geq 1 % in der Erstlinie mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel zeigt gegenüber einer Therapie mit Placebo + nab-Paclitaxel nominell einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des OS zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel, der wegen des hierarchischen Testansatzes nur exploratorischen Charakter besitzt. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven beider Arme treffen sich nach 33 Monaten. Hinsichtlich der Verträglichkeit bestehen signifikante Unterschiede für den Term Behandlungsabbruch zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel. Bei den UE Grad 3–4, den therapiebedingten UE Grad 3–4 sowie den SUE Grad 3–4 und den therapiebedingten SUE Grad 3–4 besteht jedoch ein deutlicher numerischer Unterschied der kumulativen Inzidenz sowohl im ITT- als auch im PD-L1- \geq 1%-Arm. Hierzu liegen keine Signifikanzberechnungen vor ((22), Tabelle 45, S. 84). Der pU führt zu den UE nur statistische Berechnungen für die Zeit bis zum Ereignis durch. UE durch PD-L1-Inhibitoren treten jedoch deutlich später auf als UE durch zytostatische Chemotherapie, daher ist für die Toxizitätsbeurteilung die kumulative Inzidenz

entscheidend. Das vom pU gewählte Verfahren vermindert Ausmaß und Signifikanz des Unterschiedes bei den UE. Insgesamt ist die Toxizität im Verum-Arm höher zu bewerten.

[Dossier pU, Modul 4A, S. 189 ff]

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die gewählte nicht zulassungskonforme und niedrig dosierte Vergleichstherapie mit nab-Paclitaxel lässt keine Ableitung eines Zusatznutzens zu. Die Toxizität von Atezolizumab/nab-Paclitaxel ist höher als die Toxizität im Vergleichsarm zu bewerten. Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zur ZVT bei Patientinnen mit TNBC, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, keine geeigneten Daten vorgelegt hat.

Fazit

Ein **Zusatznutzen** von Atezolizumab zusätzlich zu nab-Paclitaxel gegenüber der vom G-BA benannten ZVT ist für die AkdÄ **nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG: Fachinformation "Tecentriq® 840 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: September 2019.
2. European Medicines Agency (EMA): Imfinzi® - Durvalumab: European Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff: 13. Januar 2020). Amsterdam, 30. Oktober 2019.
3. European Medicines Agency (EMA): Bavencio® - Avelumab: European Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff: 13. Januar 2020). Amsterdam, 4. November 2019.
4. European Medicines Agency (EMA): Tecentriq® - Atezolizumab: European Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff: 13. Januar 2020). Amsterdam, 23. Oktober 2019.
5. Celgene Europe B.V.: Fachinformation "Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension". Stand: November 2019.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2016-B-007; Atezolizumab [unveröffentlicht]. Berlin, 2016.
7. Gianni L, Mansutti M, Anton A et al.: Comparing neoadjuvant nab-paclitaxel vs paclitaxel both followed by anthracycline regimens in women with ERBB2/HER2-negative breast cancer-the evaluating treatment with neoadjuvant abraxane (ETNA) trial: a randomized phase 3 clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 302-308.
8. Schneeweiss A, Jackisch C, Schmatloch S et al.: Abstract GS3-05: Survival analysis of the prospectively randomized phase III GeparSepto trial comparing neoadjuvant chemotherapy with weekly nab-paclitaxel with solvent-based paclitaxel followed by anthracycline/cyclophosphamide for patients with early breast cancer – GBG69. *Cancer Research* 2018; 78.
9. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A et al.: Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 345-356.
10. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S et al.: Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3611-3619.
11. Miles DW, Dieras V, Cortes J et al.: First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol* 2013; 24: 2773-2780.

12. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N et al.: Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7794-7803.
13. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A et al.: Randomized phase III trial of paclitaxel once per week compared with nanoparticle albumin-bound nab-paclitaxel once per week or ixabepilone with bevacizumab as first-line chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33: 2361-2369.
14. European Medicines Agency (EMA): Abraxane® - Paclitaxel: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abraxane-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 14. Januar 2020). London, 4. Februar 2008.
15. Luhn P, Chui SY, Hsieh AF et al.: Comparative effectiveness of first-line nab-paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in triple-negative breast cancer. *J Comp Eff Res* 2019; 8: 1173-1185.
16. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al.: Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer (Supplement). *N Engl J Med* 2018; 379: 2108-2121.
17. Schmid P, Rugo HS, Adams S et al.: Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 44-59.
18. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al.: Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2108-2121.
19. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2019-08.pdf (letzter Zugriff: 13. Januar 2020). AWMF-Register-Nummer: 032/045OL. Langversion 4.2, Stand: August 2019.
20. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S et al.: Phase II trial of nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: final analysis of overall survival. *Clin Breast Cancer* 2012; 12: 313-321.
21. Schmid P, Rugo HS, Adams S et al.: Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (Supplement). *Lancet Oncol* 2020; 21: 44-59.
22. European Medicines Agency (EMA): Tecentriq® - Atezolizumab: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0017-epar-assessment-report-extension_en.pdf (letzter Zugriff: 15. Januar 2020). Amsterdam, 27. Juni 2019.