

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	15.01.2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Mammakarzinom) A19-81
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Senologie möchten wir im Folgenden zu dem Gutachten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 20.12.2019 „Atezolizumab (Mammakarzinom)“ Stellung beziehen.</p> <p>Eine Heilung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist nicht möglich. In Hinblick auf den palliativen Charakter der Erkrankung beinhalten die therapeutischen Ziele neben einer Verlängerung des gesamten Überlebens vor allem auch eine Symptom-Kontrolle, d.h. die Verzögerung einer Progression, eine Vermeidung toxischer Therapien und den Erhalt der Lebensqualität[1, 2].</p> <p>Das triple-negative Mammakarzinom, bei welchem aufgrund der fehlenden Hormonrezeptor-Expression und der fehlenden HER2-Überamplifikation weder eine endokrine Therapie noch eine HER2-zielgerichtete Therapie möglich ist, hat von allen Subtypen die schlechteste Prognose [3]. In der metastasierten Situation beträgt die mediane objektive Ansprechrate (ORR) lediglich 23%, das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) 5,4 Monate und das mediane Gesamtüberleben (OS) 17,5 Monate [4]. Für die meisten Patientinnen steht als Therapie-Option nur eine Chemotherapie zur Verfügung, eine Ausnahme bilden lediglich ca. 10% der Patientinnen mit einer pathologischen Keimbahnmutation in den Genen BRCA-1 und BRCA-2, da hier seit kurzer Zeit PARP-Inhibitoren zur Verfügung stehen [5].</p> <p>Die Immuntherapie ist ein bedeutender Durchbruch bei der Behandlung von Krebserkrankungen. Sogenannte "Immun-Checkpoints", wie beispielsweise der Programmed-Death-1 Rezeptor (PD-1) oder</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dessen Ligand (PD-L1), die unter anderem von vielen Tumorzellen und den Immunzellen in deren Umgebung exprimiert werden, steuern die körpereigene Immunabwehr. Diese verhindert in gesundem Gewebe normalerweise die Entstehung und Ausbreitung von Krebszellen. Liegt bereits eine Krebserkrankung vor, entziehen sich die Tumorzellen einer adäquaten Immunabwehr, unter anderem indem sie die Immunantwort über Immun-Checkpoints herab regulieren. Durch spezifische Antikörper (z.B. Atezolizumab, Pembrolizumab, Nivolumab) können diese Checkpoints gezielt blockiert werden (sog. Checkpointinhibition). Es resultiert eine gesteigerte Aktivität des Immunsystems vor allem gegenüber solchen Tumoren, die vermehrt immunogene Neoantigene (also „körperfremdes“ Eiweiß) exprimieren. Im Vergleich zu anderen Brustkrebs-Formen führt beim triple-negativen Mammakarzinom die gesteigerte Rate an somatische Mutationen und die gesteigerte Infiltration des Tumors mit Entzündungszellen zu einer erhöhten Immunogenität [6]. Daher ist gerade diese Form von Brustkrebs besonders für eine Immuntherapie geeignet.</p> <p>Atezolizumab ist ein PD-L1 Antikörper dessen Wirksamkeit beim triple-negativen metastasierten Mammakarzinom kürzlich im Rahmen der doppelt-verblindeten randomisierten Phase-III Studie Impassion-130 nachgewiesen wurde [7]. Es wurden 902 Patientinnen in der ersten Therapielinie entweder zu Atezolizumab kombiniert mit nab-Paclitaxel oder zu Placebo in Kombination mit nab-Paclitaxel randomisiert. Die Ergebnisse zeigen ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS), vor allem in der Subgruppe der PD-L1 positiven Patientinnen (7,5 Monate im experimentellen Arm im Vergleich zu 5 Monaten im Placebo-Arm; Hazard Ratio 0,62; 95% Konfidenzintervall 0,45-0,86; p=0,002). Auch das Gesamt-Überleben (OS) wurde durch Atezolizumab bei den PD-L1-positiven Patientinnen</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verlängert (25,0 versus 15,5 Monaten, Hazard Ratio 0,62; 95% Konfidenzintervall 0,45-0,86).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20	<p><i>Damit ist nab-Paclitaxel kein geeigneter Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung von Atezolizumab. Die Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> In der klinischen Praxis wird Paclitaxel einerseits (1) bereits in der ersten Therapielinie und unabhängig von einer Anthrazyklin-Vorbehandlung eingesetzt, andererseits (2) wird Paclitaxel üblicherweise metronomisch, d.h. wöchentlich appliziert [1, 8, 9]. Dies entspricht nicht der Zulassung von Paclitaxel; hier wird entweder eine Kombination mit einem Anthrazyklin oder eine Anthrazyklin-Vorbehandlung als notwendige Voraussetzung genannt. Zudem wird gemäß Fachinformation eine 3-wöchentliche Form der Applikation empfohlen.</p> <p>Ad (1): Taxane sind in der metastasierten Situation nicht-taxanhaltigen Chemotherapien in Hinblick auf eine mögliche Verlängerung des Gesamtüberleben, der Zeit bis zur Progression und bezüglich der Tumoransprechrates überlegen. Dies konnte im Rahmen einer Cochrane-Metaanalyse von 28 Studien mit insgesamt 6871 Patientinnen einwandfrei nachgewiesen wer-</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den [10]. Der klinischen Praxis folgend, wurden in den allermeisten dieser Studien (20 Studien!) Taxane als Erstlinienbehandlung verabreicht und in 21 Studien wurden anthrazyklin-naive Patientinnen behandelt. Die Kombination von Paclitaxel mit einem Anthrazyklin ist obsolet, da Polychemotherapien in der fortgeschritten und damit inkurablen Situation in Hinblick auf die zu erwartende Toxizität vermieden werden sollten und nicht zu einem verlängerten Gesamt-Überleben führen [11].</p> <p>Ad (2) Der wöchentliche Einsatz von Paclitaxel wird besser vertragen und führt im Vergleich zu einer 3-wöchentlichen Gabe zu einem verbesserten Überleben, was in der metastasierten Situation ebenfalls in eine Metaanalyse aus 7 prospektiv randomisierten Studien gezeigt werden konnte [12]. Zudem führt die wöchentliche Gabe von Paclitaxel bereits beim frühen nodal-positiven Mammakarzinom zu einer Verbesserung des krankheitsfreien und des gesamten Überlebens [13]. Wichtig ist, dass besonders Frauen mit triple-negativem Mammakarzinom von der wöchentlichen Applikation profitieren.</p> <p>Im Rahmen des PRAEGNANT-Netzwerks, welches einen Zusammenschluss aus 30 Brust- und onkologischen Zentren darstellt, wird unter anderem die Behandlungsrealität in Deutschland an mittlerweile über 3.500 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs erfasst. Hier zeigt</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich klar, dass beim triple-negativen Subtyp in der ersten Therapielinie die Taxan-Behandlung mit Abstand die am häufigsten eingesetzte Chemotherapie ist (ca. 80 % aller Patientinnen); und dass, obwohl lediglich die Hälfte aller Patientinnen bereits mit Anthrazyklinen vorbehandelt wurde [14].</p> <p>Paclitaxel ist schwer wasserlöslich und muss durch einen Lösungsvermittler (Cremophor) für die therapeutisch erforderlichen Konzentrationen in Lösung gebracht werden. Da Cremophor häufig zu allergieartigen Hypersensitivitätsreaktionen führt, ist eine Behandlung mit Kortikosteroiden vor jeder Applikation obligat [15].</p> <p>Nab-Paclitaxel (nanoparticle albumin bound paclitaxel) ist an Albumin Nanopartikel gebundenes Paclitaxel. Hierdurch entfällt die Notwendigkeit des Lösungsvermittlers. Entsprechend ist auch keine Prämedikation zur Vermeidung von Hypersensitivitätsreaktionen erforderlich. Durch die verbesserte Pharmakinetik sind im Vergleich zu konventionellem Paclitaxel höhere Dosierungen möglich [16]. Dies führt zu einer gesteigerten Effektivität bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit [17]. Nab-Paclitaxel ist ebenfalls als drei-wöchentliche Applikation zugelassen. Ähnlich wie bei konventionellem Paclitaxel, werden in der klinischen Praxis jedoch metronomische Schemata, d.h. wöchentliche Gaben, eingesetzt [9]. Die wöchentliche Applikation ist in der me-</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tastaeirten Situation äquieffektiv jedoch besserer verträglich wie die zugelassene 3-wöchentliche Art der Applikation [18]. Beim frühen Mammakarzinom führt, vor allem in der triple-negativen Subgruppe, die wöchentliche Gabe von nab-Paclitaxel im Vergleich zu wöchentlichem Paclitaxel zu einer signifikant verbesserten Rate an pathologischen Komplettremissionen sowie einem signifikant verlängerten erkrankungsfreien Überleben [19]. In der deutschen Behandlungsrealität zeigt das PRAEGNANT-Register, das ca. 32% aller Patientinnen in der ersten Therapielinie mit Nab-Paclitaxel behandelt werden [14]. Die Wahl von nab-Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht daher einem in der klinischen Praxis häufig eingesetzten Standard. Zudem verschlechtern systemische Kortikosteroide die Effizienz einer Immuntherapie [20]. Da durch den Einsatz von nab-Paclitaxel im Vergleich zu anderen Taxanen auf eine Prämedikation mit Kortikosteroiden verzichtet werden kann, ist Wahl von nab-Paclitaxel als Kombinationspartner sinnvoll, um einen potentiellen Wirkungsverlust von Atezolizumab zu verhindern. Damit ist nab-Paclitaxel nicht nur in Hinblick auf Effektivität und klinische Behandlungsrealität zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Nab-Paclitaxel ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	

Kommentiert [a1]: 1. . Drakaki A, Luhn P, Wakelee H, et al: 470 Association of systemic corticosteroids with overall survival in patients receiving cancer immunotherapy for advanced melanoma, non-small cell lung cancer or urothelial cancer in routine clinical practice. Annals of Oncology 30, 2019

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
18	<p><i>Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit TNBC, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel für die Patientinnen und Patienten nicht belegt.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Atezolizumab ist die erste Substanz, die beim triple-negativen Mammakarzinom in Kombination mit einer häufig eingesetzten Standard-Chemotherapie zu einer Verlängerung des Gesamt-Überlebens führt. Konfidenzintervall 0,45-0,86; P=0,002). Bei den PD-L1-positiven Patientinnen verlängert sich dieses im Median von 15,5 auf 25,0 Monate (Hazard Ratio 0,62; 95% Konfidenzintervall 0,45-0,86) [7]. Gleichzeitig führt die Zugabe von Atezolizumab nicht zu</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer signifikanten oder klinisch relevanten Zunahme der Toxizität und verschlechtert die Lebensqualität der behandelten Frauen nicht [21].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel für Patientinnen mit fortgeschrittenem, triple-negativem und PD-L1-positivem Mammakarzinom.</p>	

Referenzen

1. Cardoso, F, Senkus, E, Costa, A, Papadopoulos, E, Aapro, M, Andre, F, Harbeck, N, Aguilar Lopez, B, Barrios, CH, Bergh, J, Biganzoli, L, Boers-Doets, CB, Cardoso, MJ, Carey, LA, Cortes, J, Curigliano, G, Dieras, V, El Saghir, NS, Eniu, A, Fallowfield, L, Francis, PA, Gelmon, K, Johnston, SRD, Kaufman, B, Koppikar, S, Krop, IE, Mayer, M, Nakigudde, G, Offersen, BV, Ohno, S, Pagani, O, Paluch-Shimon, S, Penault-Llorca, F, Prat, A, Rugo, HS, Sledge, GW, Spence, D, Thomssen, C, Vorobiof, DA, Xu, B, Norton, L and Winer, EP, *4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)*dagger. *Ann Oncol*, 2018. **29**(8): p. 1634-1657.
2. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018 AWMF*, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
3. Taran, F-A, Fasching, P, Volz, B, Huober, J, F, O, Kolberg, H, Hadji, P, Tesch, H, Haeberle, L, Ettl, J, Lux, M, Hartkopf, A, Lueftner, D, Wallwiener, M, Müller, V, Beckmann, M, Belleville, E, Wimberger, P, Hielscher, C, Geberth, M, Fersis, N, Abenhardt, W, Kurbacher, C, Wuerstlein, R, Thomssen, C, Untch, M, Janni, W, Fehm, T, Wallwiener, D, Brucker, S and Schneeweiss, A, *Overall survival of metastatic breast cancer patients – data from the PRAEGNANT breast cancer registry*. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2017. **P5-21-09**.
4. Li, CH, Karantza, V, Aktan, G and Lala, M, *Current treatment landscape for patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer: a systematic literature review*. *Breast Cancer Res*, 2019. **21**(1): p. 143.
5. Robson, M, Im, SA, Senkus, E, Xu, B, Domchek, SM, Masuda, N, Delalogue, S, Li, W, Tung, N, Armstrong, A, Wu, W, Goessl, C, Runswick, S and Conte, P, *Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(6): p. 523-533.
6. Denkert, C, von Minckwitz, G, Darb-Esfahani, S, Lederer, B, Heppner, BI, Weber, KE, Budczies, J, Huober, J, Klauschen, F, Furlanetto, J, Schmitt, WD, Blohmer, JU, Karn, T, Pfitzner, BM, Kummel, S, Engels, K, Schneeweiss, A, Hartmann, A, Noske, A, Fasching, PA, Jackisch, C, van Mackelenbergh, M, Sinn, P, Schem, C, Hanusch, C, Untch, M and Loibl, S, *Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy*. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(1): p. 40-50.
7. Schmid, P, Adams, S, Rugo, HS, Schneeweiss, A, Barrios, CH, Iwata, H, Dieras, V, Hegg, R, Im, SA, Shaw Wright, G, Henschel, V, Molinero, L, Chui, SY, Funke, R, Husain, A, Winer, EP, Loi, S, Emens, LA and Investigators, IMT, *Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(22): p. 2108-2121.
8. Thill, M, Jackisch, C, Janni, W, Muller, V, Albert, US, Bauerfeind, I, Blohmer, J, Budach, W, Dall, P, Diel, I, Fasching, PA, Fehm, T, Friedrich, M, Gerber, B, Hanf, V, Harbeck, N, Huober, J, Kolberg-Liedtke, C, Kreipe, HH, Krug, D, Kuhn, T, Kummel, S, Loibl, S, Luftner, D, Lux, MP, Maass, N, Mobus, V, Muller-Schimpfle, M, Mundhenke, C, Nitz, U, Rhiem, K, Rody, A, Schmidt, M, Schneeweiss, A, Schutz, F, Sinn, HP, Solbach, C, Solomayer, EF, Stickeler, E, Thomssen, C, Untch, M, Wenz, F, Witzel, I, Wockel, A and Ditsch, N, *AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019*. *Breast Care (Basel)*, 2019. **14**(4): p. 247-255.

9. Luhn, P, Chui, SY, Hsieh, AF, Yi, J, Mecke, A, Bajaj, PS, Hasnain, W, Falgas, A, Ton, TG and Kurian, AW, *Comparative effectiveness of first-line nab-paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in triple-negative breast cancer*. J Comp Eff Res, 2019. **8**(14): p. 1173-1185.
10. Gherzi, D, Willson, ML, Chan, MM, Simes, J, Donoghue, E and Wilcken, N, *Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(6): p. CD003366.
11. Dear, RF, McGeechan, K, Jenkins, MC, Barratt, A, Tattersall, MH and Wilcken, N, *Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(12): p. CD008792.
12. Mauri, D, Kamposioras, K, Tsali, L, Bristianou, M, Valachis, A, Karathanasi, I, Georgiou, C and Polyzos, NP, *Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis*. Cancer Treat Rev, 2010. **36**(1): p. 69-74.
13. Sparano, JA, Zhao, F, Martino, S, Ligibel, JA, Perez, EA, Saphner, T, Wolff, AC, Sledge, GW, Jr., Wood, WC and Davidson, NE, *Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer*. J Clin Oncol, 2015. **33**(21): p. 2353-60.
14. Brucker, S, Ettl, J, Fasching, P, Fehm, T, Hadji, P, Hartkopf, A, Janni, W, Kolberg, HC, Lüftner, D, Lux, MP, Müller, V, Overkamp, F, Schneeweiss, A, Taran, F-A, Tesch, H, Wallwiener, D and Wallwiener, M, *PRAEGNANT - Annual Report*. 2019.
15. *Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml*. 2016.
16. Celgene, *Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml*. 2019.
17. Gradishar, WJ, Tjulandin, S, Davidson, N, Shaw, H, Desai, N, Bhar, P, Hawkins, M and O'Shaughnessy, J, *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**(31): p. 7794-803.
18. Gradishar, WJ, Krasnojon, D, Cheporov, S, Makhson, AN, Manikhas, GM, Clawson, A and Bhar, P, *Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer*. J Clin Oncol, 2009. **27**(22): p. 3611-9.
19. Untch, M, Jackisch, C, Schneeweiss, A, Schmatloch, S, Aktas, B, Denkert, C, Schem, C, Wiebringhaus, H, Kummel, S, Warm, M, Fasching, PA, Just, M, Hanusch, C, Hackmann, J, Blohmer, JU, Rhiem, K, Schmitt, WD, Furlanetto, J, Gerber, B, Huober, J, Nekljudova, V, von Minckwitz, G and Loibl, S, *NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto*. J Clin Oncol, 2019. **37**(25): p. 2226-2234.
20. Drakaki, A, Luhn, P, Wakelee, H, Dhillon, PK, Kent, M, Shim, J, Degaonkar, V, Hoang, T, McNally, V, Chui, SY and Gutzmer, R, *470 Association of systemic corticosteroids with overall survival in patients receiving cancer immunotherapy for advanced melanoma, non-small cell lung cancer or urothelial cancer in routine clinical practice*. Annals of Oncology, 2019. **30**(Supplement_11).
21. AG, RP, *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Atezolizumab (Tecentriq) - Modul 1*. 2019.