



(20641) TECENTRIQ, Roche Pharma (Schweiz) AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2019

1 Zulassung Swissmedic

TECENTRIQ wurde von Swissmedic per 23 Mai 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„TECENTRIQ ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), nach vorausgegangener Chemotherapie.“

Mit Datum vom 7. März 2019 wurde TECENTRIQ von Swissmedic für folgende zusätzliche Indikation zugelassen:

„TECENTRIQ ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorangegangener Platin-basierter Chemotherapie.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1

Fehrenbacher L et al, Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, in: J Thorac Oncol. 2018 Aug; 13(8): 1156-1170

Design der OAK-Studie mit erneuter Auswertung (zweite Analyse)

Randomisierte, offene, kontrollierte 2-armige Phase III-Studie bei Patienten mit NSCLC (Plattenepithelkarzinom und Nichtplattenepithelkarzinom) im Stadium IIIB oder IV nach vorgängiger platinbasierter zytotoxischer Therapie (1-2 vorgängige zytotoxische Therapien); N=1225 (*die Hauptpublikation zum letzten Gesuch um Neuaufnahme beinhaltete die Erstausswertung von 850 Patienten (=primary efficacy population): Rittmeyer A et al, Atezolizumab versus Docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicenter randomised controlled trial, in: Lancet. 2017 Jan 21).*

Ursprünglich war die Studie für 850 Patienten ausgelegt, die Sample Size wurde später erweitert (auf N=1225 → = *secondary efficacy population*) um die Power für einen OS-Vergleich bei Patienten mit einem hohen PD-L1-Expressionsstatus bei einer angenommenen Prävalenz von ca. 20% zu erhöhen.

Intervention (OAK-Studie)

- Atezolizumab: 1200mg (fix) alle 3 Wochen als i.v.-Infusion über 60 Min., Atezolizumab konnte über die Progression hinaus verabreicht werden, wenn ein klinischer Benefit erwartet werden konnte (N=425)
- Docetaxel 75mg/m² alle 3 Wochen als i.v.-Infusion (N=425)

Co-primäre Endpunkte: OS in der ITT-Population (getestet auf einem Signifikanzniveau von 3%) und OS in der IC/TC 1/2/3-Population (getestet auf einem Signifikanzniveau von 2%).
 54% der Patienten hatten eine PD-L1-positive Erkrankung.
 Crossover zu Atezolizumab war nicht erlaubt für die Patienten im Docetaxel-Arm.
 Die sekundären Endpunkte wie PFS, ORR, DOR haben rein deskriptiven Charakter.

Strafizierung nach PD-L1-Expression:
 Verteilung der PD-L1-Subgruppen in der OAK-Studie:

Scoring	Atezolizumab (N=425)	Docetaxel (N=425)	Overall (N=850)
TC3 (≥50%) oder IC3 (≥ 10%)	72 (17%)	65 (15%)	137 (16%)
TC2/3 oder IC2/3	129 (30%)	136 (32%)	265 (31%)
TC1/2/3 oder IC1/2/3	241 (57%)	222 (52%)	463 (54%)
TC0 (<1%) oder IC0 (<1%)	180 (42%)	199 (47%)	379 (45%)

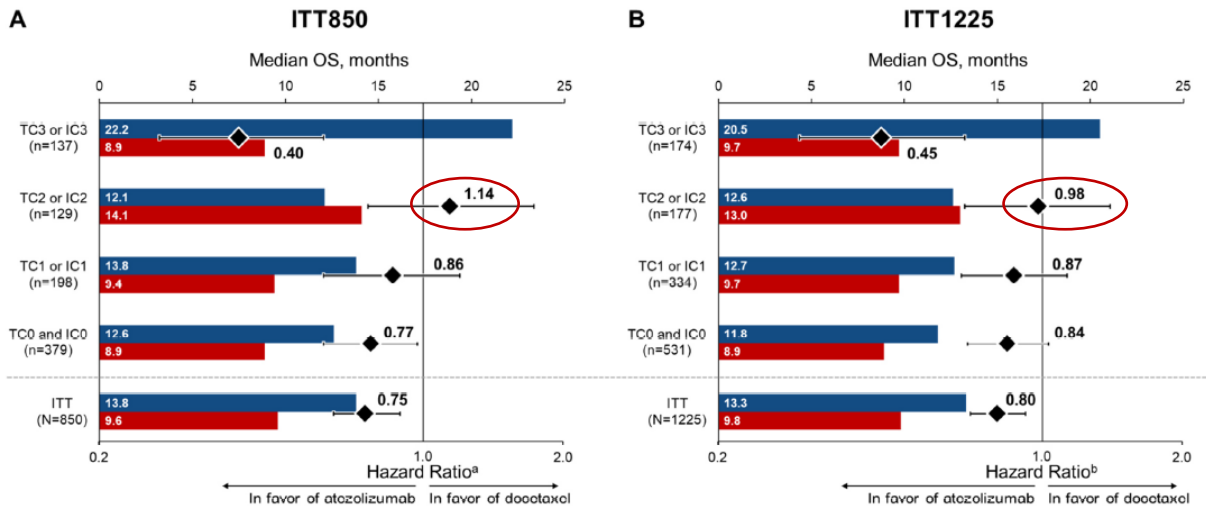
TC1: ≥ 1% und < 5% der PD-L1-exprimierenden Tumorzellen
 TC2: ≥ 5% und < 50% der PD-L1-exprimierenden Tumorzellen
 IC1: ≥ 1% und < 5% der PD-L1-exprimierenden tumorinfiltrierenden Zellen
 IC2: ≥ 5% und < 10% der PD-L1-exprimierenden tumorinfiltrierenden Zellen

Die Publikation von Fehrenbacher betrifft die zweite Analyse mit Datenschnitt vom 23. Januar 2017 von 1225 Studienteilnehmern. Im Folgenden werden die wichtigsten Resultate vergleichend zur ersten Analyse wiedergegeben:

	medianes OS (Monate) (95% CI)			
Population	Atezolizumab	Docetaxel	HR (95% CI)	p-Wert
ITT850 Primary efficacy population	N=425 13.8 (11.8-15.7)	N=425 9.6 (8.6-11.2)	0.73 (0.62-0.87) Follow-up: 21 Mte	p=0.0003 signifikant
ITT850 Primary efficacy population, updated analysis	N=425 13.8 (11.8-15.7)	N=425 9.6 (8.6-11.2)	0.75 (0.64-0.89) Follow-up: 26 Mte	p=0.0006 signifikant
	DOR 16.3 Monate (95% CI 10.0-26.3 Mte) vs. 6.2 Mte (95% CI 4.9-8.4 Mte).			
ITT1225 secondary efficacy population, updated analysis	N=613 13.3 (11.3-14.9)	N=612 9.8 (8.8-11.3)	0.80 (0.70-0.92) Follow-up: 26 Mte	p=0.0012 signifikant

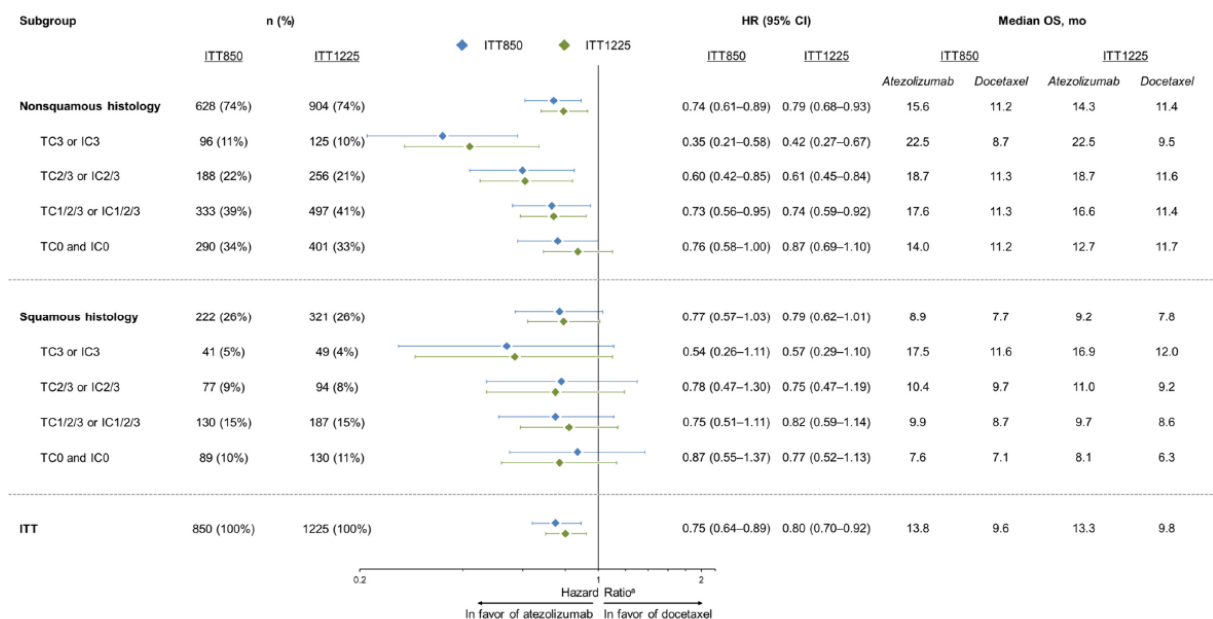
Die 2-Jahers-OS-Rate betrug 28% in der Atezolizumab-Gruppe verglichen mit 18% in der Docetaxel-Gruppe.

Was die präspezifizierten Subgruppen anbetrifft, so hatte die high-PD-L1-Subgruppe (TC3 oder IC3) den grössten Benefit (HR 0.40, 95% CI 0.27-0.61), jedoch ist PD-L1 kein perfekter Biomarker:



Die TC2 oder IC2-Subgruppe verzeichnete keinen OS-Benefit.

Was die Histologie anbelangt, so hatten Patienten (ITT850) mit nichtplatteneithelialelem (non-squamous) NSCLC eine HR (OS) von 0.74 (95% CI 0.61-0.89) und Patienten (ITT850) mit platteneithelialelem (squamous) NSCLC eine HR von 0.77 (95% CI 0.57-1.03). In der ITT1225 betrug die HR für beide Histologien 0.79, wobei die HR für Patienten mit platteneithelialeler Histologie knapp nicht signifikant war.



Patienten mit EGFR-Mutation hatten keinen OS-Vorteil unter Atezolizumab-Therapie im Vergleich zur Docetaxel-Therapie.

Die Studienautoren äussern sich wie folgt zu den Post-Progressionseffekten:

„Although the mechanism of postprogression effects is not clear, continued clinical benefit may be associated with treatment with atezolizumab beyond radiographic progression, which occurred frequently across both ITT populations.“

Studie 2

Pawel J et al, Long-term survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with atezolizumab versus docetaxel: Results from the randomised phase III OAK study, in: Eur J Cancer. 2019 Jan; 107: 124-132

In dieser retrospektiven Auswertung wird der Response von Langzeitüberlebenden der OAK-Studie beschrieben. Als Long-term survivors (LTS) wurden Patienten betrachtet, welche ≥ 24 Monate nach

Randomisierung noch leben. Als Non-LTS werden Patienten bezeichnet, die innerhalb von 24 Monate nach Randomisierung verstarben. Patienten, welche innerhalb von 24 Monaten zensiert wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen (vorliegend N=27). Im Atezolizumab-Arm waren 119 von 398 Patienten (=30%) LTS. Im Docetaxel-Arm waren 77 von 376 Patienten (=20%) LTS.

Deskriptive Resultate

Patienten, die auf die Therapie ansprachen (mit response), hatten den grössten OS-Benefit unter Atezolizumab-Therapie (HR 0.35, 95% CI: 0.19-0.64). Jedoch hatten auch Nonresponder (stable disease mit HR 0.76, 95% CI 0.57-0.95, progressive disease mit HR 0.76, 95% CI 0.59-0.98) einen Benefit. Im Atezolizumab-Arm lag die 2-Jahres-OS-Rate bei 77% bei Patienten mit einer Response und 33% bei Patienten mit einer stable disease und 17% bei Patienten mit Progression. Im Docetaxel-Arm lagen diese entsprechenden Werte bei 48%, 27% und 7%. Unter den LTS im Atezolizumab-Arm waren Patienten mit hoher PD-L1-Expression übervertreten:

24% der LTS im Atezolizumab-Arm waren TC3 oder IC3 im Gegensatz zu 14% unter den Non-LTS. Die mediane T-Effektor-Gene Signature-Expression lag bei den LTS im Atezolizumab-Arm 1.7-mal höher versus bei den Non-LTS. 85 von 119 LTS (71%) im Atezolizumab-Arm und 62 von 77 LTS (81%) im Docetaxel-Arm erfuhren eine Progression (PD), während 231 von 279 (83%) Non-LTS im Atezolizumab-Arm und 216 von 299 (72%) im Docetaxel-Arm eine Progression erfuhren. Das Auftreten einer Progression war in bestehenden und neuen Tumorsites im Atezolizumab-Arm bei den LTS weniger häufig als bei den Non-LTS (18% versus 30%). LTS im Atezolizumab-Arm und im Docetaxel-Arm hatten eine höhere ORR (39% versus 33%). 46 von 60 Responder-Patienten im Atezolizumab-Arm waren LTS (77%) und 25 von 52 Responder-Patienten im Docetaxel-Arm waren LTS (48%). Im Atezolizumab-Arm wurden unter den Patienten mit Progression (PD) mehr LTS als Non-LTS über die Progression hinaus behandelt (62% versus 45%). 53% der LTS im Atezolizumab-Arm und 71% im Docetaxel-Arm erhielten eine nachfolgende Behandlung ausserhalb des Protokolls (NPT=Non-protocol therapy). 52% der LTS im Docetaxel-Arm erhielten eine Immuntherapie (Checkpointinhibitor, meist Nivolumab) als nachfolgende Therapie. Die mediane Behandlungsdauer bei den LTS im Atezolizumab-Arm war 18 Monate versus 2.1 Monate bei den Non-LTS. 38% (45 von 119 Patienten) der LTS im Atezolizumab-Arm wurden mehr als 24 Monate behandelt, und viele LTS im Atezolizumab-Arm, welche Nonresponder waren erhielten eine verlängerte Therapie.

Treatment beyond progression	Atezolizumab		Docetaxel	
	LTSs (N=119)	Non-LTS (N=279)	LTSs (N=77)	Non-LTS (N=299)
PD per RECIST v1.1 n (%)	85 (71%)	231 (83%)	62 (81%)	216 (72%)
Treated beyond PD, n/N (%)	53/85 (62%)	105/231 (45%)	NA	NA
ORR, n(%)	46 (39%)	14 (5%)	25 (33%)	27 (9%)
CR	5 (4%)	0	1 (1%)	0
PR	41 (35%)	14 (5%)	24 (31%)	27 (9%)
PD BOR	25 (21%)	142 (51%)	7 (9%)	104 (35%)
Received subsequent therapy n(%)	63 (53%)	149 (53%)	55 (71%)	142 (47%)
Immuntherapie	17 (14%)	7 (3%)	40 (52%)	38 (13%)
Nivolumab	15 (13%)	6 (2%)	37 (48%)	26 (9%)

Gemäss Publikation sollen Patienten mit hoher T-effector gene signature Expression eher von Atezolizumab profitieren als von Docetaxel. Das Langzeitüberleben unter Atezolizumab war nicht beschränkt auf Patienten mit einem objektiven Ansprechen. Mehr LTS-Patienten im Atezolizumab-Arm hatten PD as BOR als LTS-Patienten im Docetaxel-Arm. Im Atezolizumab-Arm erhielten mehr LTS-Patienten eine Behandlung über die Progression hinaus als bei den Non-LTS-Patienten, was bedeuten könnte, dass eine Behandlung mit Atezolizumab über die Progression hinaus mit einem besseren Gesamtüberleben verbunden sein könnte.

Zur Beantwortung der Frage, welche Patienten basierend auf welchen prädiktiven Kriterien zu den LTS gehören werden, bedarf es einer weiteren Klärung durch prospektive, kontrollierte Studien.

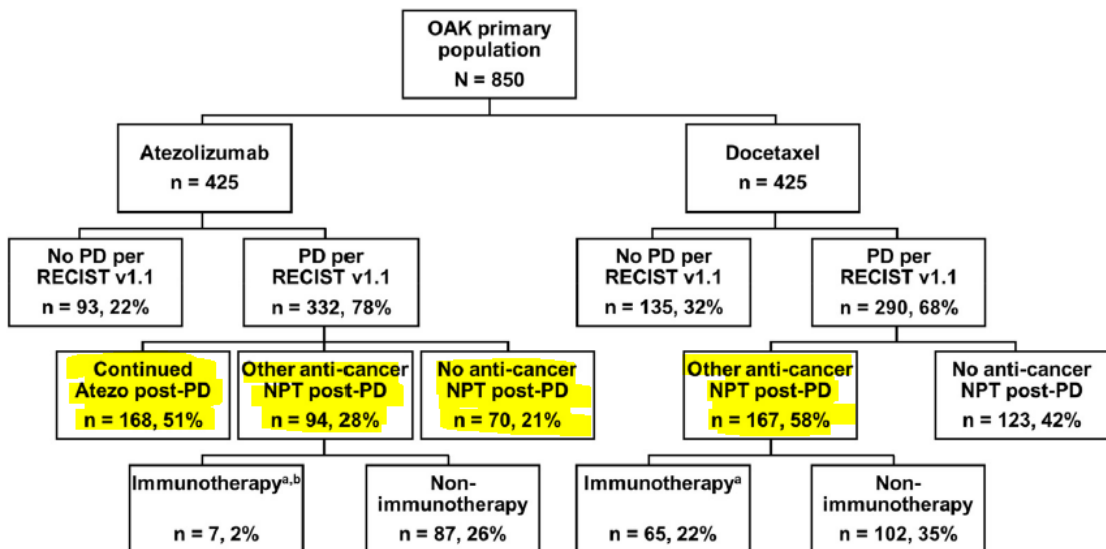
Studie 3

Gandara DR et al, Atezolizumab Treatment Beyond Progression in Advanced NSCLC: Results From the Randomized, Phase III OAK Study, in: J Thorac Oncol. 2018 Dec; 13(12): 1906-1918

Man geht davon aus, dass die Checkpoint-Inhibitoren die Tumorbiologie verändern, was sich in einem (erhaltenen) Antitumor-Effekt nach initialer radiographischer Krankheitsprogression widerspiegelt (Discordance between radiographic endpoints and OS). Deshalb wird vorliegend im Rahmen einer retrospektiven und rein deskriptiven Analyse das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Atezolizumab-Therapie über die Progression hinaus (TBP=treatment beyond progression) untersucht. Die post-progression-Effekte von Atezolizumab können evtl. ein Rationale für eine Behandlung über die Progression hinaus begründen, solange die Patienten alle Kriterien für eine über die Progression hinausgehende Behandlung gemäss Protokoll erfüllen: Abwesenheit von Symptomen und keine Anzeichen einer eindeutigen Progression, keine progressionsbedingte Verschlechterung im ECOG-PS, Abwesenheit von Tumorprogression in kritischen anatomischen Regionen (Leptomeningeale Erkrankung).

Die hier beschriebenen post-PD¹ Survival-Analysen sind rein deskriptiver Natur. Das OS (Overall Survival) post PD war definiert als die Zeitdifferenz zwischen Datum der Progression und Todesdatum (unabhängig von der Todesursache). Nur Target-Läsionen, welche zu Beginn als Baseline nach RECIST v1.1 erfasst wurden, wurden evaluiert (eine zweite komplette RECIST-v1.1 Response Evaluation wird nicht präsentiert und somit wurde auch keine Reselektion von neuen Target-Läsionen oder Nontarget-Läsionen ermöglicht).

Zum Zeitpunkt des (ersten) Datenschnitts vom 7. Juli 2016 hatten 332 Patienten (78%) im Atezolizumab-Arm eine Progression, wovon 168 Patienten (51%) die Atezolizumab-Therapie als TBP weiterführten. Im Docetaxel-Arm erlitten 290 Patienten (68%) eine Progression, wovon 167 Patienten (58%) eine Nachfolgetherapie (subsequent NPT), einschliesslich 65 Patienten (22%), welche eine Immuntherapie erhielten).



Resultate:

	Atezolizumab (N=332)		Docetaxel (N=290)	
	mOS (Monate)	18-months OS	mOS (Monate)	18-months OS
All patients, post-PD	8.6	26%	6.4	18%
	N=168		NA	
Continuing Atezolizumab	12.7	37%	NA	NA
	N=156		NA	

¹ post-PD: post-progressive disease

Excluding patients with post-PD target lesion response	12.4	34%	NA	NA
	N=94		N=167	
Other anticancer NPT	8.8	20%	9.6	25%
	N=7		N=65	
Immunotherapy	NE	54%	17.3	42%
	N=84		N=102	
Non-immunotherapy	8.7	18%	7.5	12%

Unter den Patienten mit radiographischer Progression betrug das mediane OS post-PD 8.6 Monate (95% CI 7.0-9.9) im Atezolizumab-Arm versus 6.4 Monate (95% CI 5.3-7.6) im Docetaxel-Arm. 18 Monate post-PD waren 26% im Atezolizumab-Arm und 18% im Docetaxel-Arm am Leben.

Das mediane post-PD OS von 168 Patienten im Atezolizumab-Arm, die über die Progression hinaus mit Atezolizumab behandelt wurden (TBP-Patienten, eine selektionierte Kohorte), betrug 12.7 Monate (95% CI 9.3-14.9), wobei 37% mindestens 18 Monate oder länger nach post PD lebten. Von 94 Patienten, die zu einer Nonprotokoll-Therapie (NPT) gewechselt hatten, betrug das mediane post-PD OS 8.8 Monate (95% CI 6.0-12.1) und 2.2 Monate bei 70 Patienten, welche gar keine weitere Therapie erhielten. Von den TBP-Patienten im Atezolizumab-Arm erreichten 7% (12 von 168) eine post-progression response in der Target-Läsion (30% oder mehr Reduktion verglichen mit neuer Baseline zu PD) und 49% (83 von 168) hatten stabile Target-Läsionen (best change zwischen +20% und -30%) post-PD. Patienten in der Atezolizumab-TBP-Kohorte erhielten Atezolizumab für eine mediane Anzahl von 3 Zyklen (Range 1-30) während 2.1 Monate (Range 0.7-20.7 Monate) pre-PD und 3 Zyklen (Range 1-34) während 1.5 Monate (Range 0-22.4 Monate) post-PD. ≥50% der Patienten im Atezolizumab-Arm mit PD erhielten Atezolizumab über die Progression hinaus.

Im Docetaxel-Arm lebten Patienten, die auf eine NPT gewechselt hatten, im Median 9.6 Monate (95% CI 7.9-11.8 Monate) post-PD, während Patienten ohne Nachfolgetherapie ein kürzeres OS von 3.7 Monaten (95% CI 2.7-4.0) verzeichneten. Das korrespondierende 18-monatige Überleben im Docetaxel-Arm betrug 25% (mit NPT) und 8% (ohne NPT). Im Docetaxel-Arm hatten Patienten mit einer nachfolgenden Immuntherapie ein medianes OS post PD von 17.3 Monaten (95% CI 13.9-19.6 Monate, N=65) versus 7.5 Monate (95% CI 6.0-8.2 Monate) mit Nichtimmuntherapie. Das mOS post PD von 17.3 Monaten ist im historischen Kontext von secondline oder höherlinigen Therapien als lang zu bezeichnen. Die 18-Monate OS-Rate post PD war 42% (Immuntherapie als Nachfolgetherapie) resp. 12% (Nichtimmuntherapie als Nachfolgetherapie) im Docetaxel-Arm.

Die beobachteten post-PD OS in der Subgruppe der Patienten unter Atezolizumab TBP und in der Subgruppe der Patienten unter Atezolizumab TBP ohne Target-Läsionen-Responders waren ähnlich, was darauf hindeuten könnte, dass der OS-Outcome nicht allein getrieben ist von Patienten mit post-PD response. Obwohl die post-PD OS bei Patienten im Atezolizumab-Arm, welche auf eine NPT gewechselt haben, kürzer (8.8 Monate) war im Vergleich zu Patienten unter Atezolizumab-Therapie (12.7 Monate), ist eine Interpretation aufgrund fehlender Randomisierung und fehlender Vergleichbarkeit der Patientengruppen schwierig. Zudem hatten Patienten unter Atezolizumab TBP einen besseren klinischen Status zur Zeit der Progression als Patienten, welche auf eine andere Therapie gewechselt haben. Eine sinnvolle Hypothesentestung des OS-Nutzens unter Atezolizumab-Therapie über die Progression hinaus kann nicht vorgenommen werden. Die post-PD Subgruppen sind nicht vergleichbar, weil Patienten in der Atezolizumab-TBP Subgruppe schon einen klinischen Benefit aufgrund der Atezolizumab-Behandlung vor Progression basierend auf der Prüfarztbeurteilung verzeichneten (letzteres trifft auf Patienten, die auf eine andere Therapie umgestellt wurden nicht zu). Ob ein Benefit unter Atezolizumab-Therapie auf die Atezolizumab-Behandlung über die Progression hinaus zurück zu führen ist oder bedingt ist durch die PD-L1-Blockade verbunden mit veränderter Tumorbiologie (weiterbestehende Wirkung auch nach Therapieende hinaus) muss zuerst noch weiter untersucht werden. Prospektive Studien sind gefordert.

Sicherheit / Verträglichkeit

Bei den LTS war eine höhere Rate an AE-bedingten Behandlungsunterbrüchen zu verzeichnen (43%)

verglichen mit Non-LTS (19%). Die häufigsten TRAE (treatment related adverse events) im Atezolizumab-Arm waren Grad 1 bis Grad 2 Diarrhoe (14%), Fatigue (12%) und Pruritus (12%). Die Rate an irAE lag bei LTS-Patienten im Atezolizumab-Arm bei 30%. Eine numerisch höhere Rate an post-PD SAE wurde verzeichnet.

Medizinische Leitlinien

ESMO

“TMB (Tumour mutational burden) was evaluated in patient tissue as well as blood samples in different trials. Unique assays and cut-offs are not yet defined but preliminary data from the POPLAR and OAK trials found TMB in blood is associated with improved atezolizumab clinical benefit in patients with NSCLC. Preliminary data suggesting blood TMB as a predictive biomarker for atezolizumab activity have recently been presented. A prospective trial in the firstline setting is exploring the same biomarker [NCT03178552]. The three approved therapies in the immunotherapy-naive, second-line setting include nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab. Each has been approved on the basis of phase III studies demonstrating improved OS in comparison with docetaxel. Results are summarised below. Overall, there are no major differences in terms of efficacy or safety among these three therapies to inform a single optimal choice, and no comparative studies have been conducted. There are two key distinctions between the three approved therapies, which can affect choice and use: 1) PD-L1 expression: nivolumab and atezolizumab are approved in patients with previously treated, advanced NSCLC irrespective of PD-L1 expression, while pembrolizumab is approved only in patients with PD-L1 \geq 1%. 2) Schedule of administration: atezolizumab and pembrolizumab are approved to be given once every three weeks, while nivolumab is given once every two weeks based on current EMA approval. Of note, the FDA has recently approved a 4-weekly schedule for nivolumab.

There is a general trend across each of the phase III studies in second-line (nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab versus docetaxel) for enriched efficacy of anti-PD-1/PD-L1 agents in patients with higher PD-L1 expression compared with those with no/less PD-L1 expression. However, unselected patients may still have improved survival and tolerability with anti-PD-1/PD-L1 agents compared with docetaxel. Therefore, anti-PD-1/PD-L1 agents are the treatment of choice for most patients with advanced, previously treated, PD-L1-naive NSCLC, irrespective of PD-L1 expression.”

NCCN

Die Behandlung mit Atezolizumab in zweiter Linie (nach vorangegangener Therapie) hat ebenfalls Eingang in die NCCN-Guidelines gefunden.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Direktvergleichende Studien zwischen den Checkpointinhibitoren in vorliegender Indikation sind nicht verfügbar. Indirekte Vergleiche lassen den Schluss zu, dass Atezolizumab bei PD-L1/PD-1-Expressoren vergleichbar mit Pembrolizumab ist (vergleiche untenstehende Ausführungen zu NICE).

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die aktualisierte Wirksamkeitsanalyse der OAK-Studie bestätigt die Resultate der ersten Analyse. Der Stellenwert einer Therapie über die Progression hinaus sowie einer längeren Behandlungsdauer (optimale Therapiedauer?) kann nicht beurteilt werden, zumal prospektive, randomisierte, kontrollierte Daten/Studien fehlen. Ebenfalls ist unklar, welche Patienten basierend auf welchen prädiktiven Kriterien zu den LTS gehören werden. Auch hier bedarf es der Klärung durch prospektive, kontrollierte Studien.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

TECENTRIQ soll nach wie vor in fixer Dosierung (1200mg) alle 3 Wochen verabreicht werden. Deshalb sollen auch einzig Vials mit 1200mg angeboten werden.

Beurteilung ausländischer Institute

NICE:

Recommendation

Atezolizumab is recommended as an option for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults who have had chemotherapy (and targeted treatment if they have an EGFR- or ALK-positive tumour), only if:

- atezolizumab is stopped at 2 years of uninterrupted treatment or earlier if the disease progresses and
- the company provides atezolizumab with the discount agreed in the patient access scheme.

„There may be no difference in survival benefit for atezolizumab compared with pembrolizumab.”

[...]

„The results of the company’s indirect treatment comparison showed no statistically significant difference in overall survival between atezolizumab and pembrolizumab in people with PD-L1-positive disease.”

„There is growing concern among clinicians about the use of immunotherapies beyond 2 years. The clinical experts explained that the best length of treatment with immunotherapies such as atezolizumab is uncertain, with clinicians stopping treatment anywhere between 6 months and 2 years. The committee considered that sometimes treatment may continue beyond 2 years, but I acknowledged that there was very limited evidence to support this. In response to the second consultation, the company included a 2-year stopping rule in its sensitivity analyses.”

[...]

„The committee further noted, that NICE guidance for other immunotherapies for previously treated NSCLC (pembrolizumab and nivolumab) include 2-year stopping rule in the economic model.”

„The committee recalled its conclusion that a 2-year stopping rule for treatment with atezolizumab is preferred because the best length of treatment with immunotherapies is uncertain.”

IQWiG / G-BA

Indikation	Zweckmässige Vergleichstherapie	Ausmass des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist.	Docetaxel*, Pemetrexed ² oder Nivolumab	◆ Hoher PD-L1-Status (TC3 oder IC3): Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ◆ Niedriger PD-L1-Status (TC0/1/2 oder IC0/1/2): Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab oder Pembrolizumab ³	G-BA: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist.	Best supportive Care	Zusatznutzen nicht belegt.

* Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmässige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU (pharmazeutischer Unternehmer) aufgrund der Festlegung der zweckmässigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

Arzneimittelbewertung DGHO

In dieser Bewertung findet sich folgende Aussage: „Unklar ist das Ausmass des Zusatznutzens, wenn ein Checkpoint-Inhibitor schon in einer früheren Therapiephase eingesetzt wurde.”

² ausser bei überwiegend plattenepithelialer Histologie

³ Pembrolizumab nur für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥1%)

SMC

„Atezolizumab (TECENTRIQ®) is accepted for restricted use within NHS Scotland

Indication under review: As monotherapy for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) after prior chemotherapy. Patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutations or anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive tumour mutations should also have received targeted therapy before receiving atezolizumab.

SMC restriction: treatment with atezolizumab is subject to a two-year clinical stopping rule.

Atezolizumab, compared with a standard taxane monotherapy, significantly improved overall survival in adults with advanced NSCLC who had progressed after platinum-based chemotherapy.

This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of atezolizumab. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower.”

NCPE Irland

„The NCPE recommends that atezolizumab not be considered for reimbursement unless cost effectiveness can be improved relative to existing treatments. This recommendation should be considered while also having regard to the criteria specified in the Health (Pricing and Supply of Medical Goods) Act 2013.”

Medizinischer Bedarf

Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB und IV haben immer noch eine schlechte Prognose, im Stadium IV liegt die 5-Jahresüberlebenschance bei unter 10%. Deshalb besteht immer noch ein Bedarf an lebensverlängernden Therapiealternativen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden TQV für TECENTRIQ, 1 Vial 1200mg/20ml
TQV-Niveau pro Monat bzw. 28 Tage: Fr. 6'231.44

Vergleichs- arzneimittel	Packung	Dosierung	FAP	Kosten pro Applikation	Kosten pro Monat
Opdivo	Vial zu 240mg/24ml	240mg alle 2 Wochen	3134.43	3134.43	6268.86
Keytruda	Vial zu 100mg/4ml	200mg alle 3 Wochen	2322.76	4645.52	6194.026667
TQV pro Monat für TECENTRIQ					6231.443333

entsprechend TQV-Niveau pro Applikation: Fr. 4'673.58

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandspreisvergleichs mit Datum vom 16. Mai 2019 mit Preisen aus Dänemark, Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Schweden, Finnland, Belgien, Frankreich, Österreich.
- Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt: Fr. 1.15/Euro; Fr. 1.31/GBP; Fr. 0.1549/DKK; Fr. 0.1126/SEK.
- Aus dem APV resultieren folgende durchschnittlichen Preise:

	APV (FAP)
1 Vial 1200mg/20ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Fr. 5'013.44

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet ((5'013.44+4'673.58) / 2)
- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Vial 1200mg/20ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Fr. 4'843.51	Fr. 5'210.60

- mit einer Limitierung:
„TECENTRIQ ist indiziert zur Monotherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorausgegangener Chemotherapie. Patienten mit einer Progression nach Therapie mit einem Immunonkologikum sind von einer Therapie mit TECENTRIQ ausgeschlossen.

Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.”,

- mit folgender Auflage:

- Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) des Arzneimittels erneut beurteilen kann.

Im Rahmen dieses Gesuches sind alle verfügbaren Daten, welche die optimale Therapiedauer und die Therapie über die Progression hinaus adressieren, einzureichen. Ebenfalls ist – soweit vorhanden basierend auf Biomarker-Studien – zu adressieren, welche Patienten basierend auf welchen prädiktiven Kriterien am ehesten ein (Langzeit-)Ansprechen verzeichnen werden.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. Juni 2022.