



(20641) TECENTRIQ, Roche Pharma (Schweiz) AG

Befristete Erweiterung der Limitierung von TECENTRIQ (Hepatozelluläres Karzinom, HCC) per 1. Februar 2022

1 Zulassung Swissmedic

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

- „• 2L NSCLC: zur Monotherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorausgegangener Chemotherapie.
- SCLC: in Kombination mit Carboplatin und Etoposid für die Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem kleinzelligem Lungenkarzinom (ES-SCLC, extensive-stage small cell lung cancer).“

Neu wird die Vergütung von TECENTRIQ in folgender Indikation beantragt:

- „• HCC: in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die keine vorgängige systemische Therapie erhalten haben.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Studie 1a (IMbrave 150; NCT03434379)– Finn, Richard S., et al. "Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma." *New England Journal of Medicine* 382.20 (2020): 1894-1905

Design:

Die Studie 1 ist eine randomisierte, multizentrische, unverblindete Phase-III-Studie (IMbrave150) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von TECENTRIQ in Kombination mit Bevacizumab versus Sorafenib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem und/oder inoperablem HCC ohne vorgängige systemische Behandlung (Superiority-Design).

Intervention und Studienpopulation:

Es wurden insgesamt 501 Patienten randomisiert (2:1), um entweder:

- TECENTRIQ, 1'200 mg und 15 mg/kg Bevacizumab alle 3 Wochen per intravenöse Infusion (n = 336) oder
- Sorafenib, 400 mg zweimal täglich oral (n = 165) zu erhalten.

Folgende Haupteinschlusskriterien wurden angewendet:

- ✓ Alter von mindestens 18 Jahren.
- ✓ Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes und/ oder nicht resezierbares HCC, ohne vorgängige systemische Behandlung gegen Leberkrebs.

- ✓ Patienten qualifizierten nicht für eine kurativ chirurgische oder lokoregionale Therapie oder waren progredient auf diese Therapien.
- ✓ ECOG 0 oder 1.
- ✓ Kategorie A auf der Child-Pugh Leberfunktions-Skala (Skala A, B und C; mit C als schwerste Einschränkung der Leberfunktion).

Folgende Hauptausschlusskriterien wurden angewendet:

- Anamnestisch bekannte Autoimmunerkrankung.
- Unbehandelte oder unvollständig behandelte Oesophagus- oder Magenvarizen mit Blutung oder hohem Blutungsrisiko.
- Hepatische Enzephalopathie in der Vorgeschichte.
- Mässige bis starke Aszites.
- Erhalt eines lebend-attenuierten Impfstoffes innerhalb von 4 Wochen, von systemischen Immunstimulatoren innerhalb von 4 Wochen oder systemischen Immunsuppressiva innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung sowie unbehandelte oder Kortikosteroid-abhängige Gehirnetastasen.

Die Randomisierung wurde nach geografischer Region (Asien ohne Japan vs. Rest der Welt), makrovaskulärer Invasion und/oder extrahepatischer Ausbreitung (vorhanden vs. nicht vorhanden), Baseline-Alpha-Fetoprotein¹ (AFP; < 400 vs. ≥ 400 ng/ml) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) stratifiziert. In beiden Armen wurden die Patienten bis zum Verlust des klinischen Nutzens oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität behandelt. Patienten konnten über die Krankheitsprogression hinaus weiterbehandelt werden, sofern der Untersucher einen klinischen Nutzen feststellte und eindeutige Symptome und Zeichen einer Progression fehlten. Dosismodifikationen waren nur im Sorafenib-Arm erlaubt. Die Patienten konnten Atezolizumab oder Bevacizumab (z.B. aufgrund von Nebenwirkungen) absetzen und mit einer Monotherapie fortfahren, bis kein klinischer Nutzen mehr damit erzielt wurde oder inakzeptable Toxizität im Zusammenhang mit dem Monotherapeutikum auftrat. Die Tumorbeurteilungen (Computertomographie oder Magnetresonanztomographie) erfolgten in den ersten 54 Wochen alle 6 Wochen, danach alle 9 Wochen.

Die demografischen Merkmale und die Krankheitsmerkmale im Studienkollektiv waren in beiden Behandlungsarmen zur Baseline ausgewogen. Das mediane Alter war 65 Jahre und 83% waren männlich. Die meisten Patienten waren asiatisch (57%) und weiss (35%). 40% stammten aus Asien (ohne Japan), 60% aus dem Rest der Welt. Bei ungefähr 75% der Patienten lag zum Zeitpunkt der Vorstellung eine makrovaskuläre Invasion und/oder eine extrahepatische Ausbreitung vor, und 37% hatten einen AFP-Wert ≥ 400 ng/ml zur Baseline. Der ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn war 0 (62%) oder 1 (38%). Die primären Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCC waren eine Hepatitis-B-Virusinfektion bei 48% der Patienten, eine Hepatitis-C-Virusinfektion bei 22% der Patienten und eine nicht-virale Krankheit bei 31% der Patienten. 82% der Patienten hatten ein HCC des BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)-Stadiums C, 16% hatten ein HCC des BCLC-Stadiums B und 3% hatten ein HCC des BCLC-Stadiums A.

Zum Zeitpunkt des Data-Cut-off (29. August 2019) betrug das mediane Follow-up 8.6 Monate (8.9 Monate im Atezolizumab-Bevacizumab-Arm und 8.1 Monate im Sorafenib-Arm). Die mediane Therapiedauer betrug 7.4 Monate mit Atezolizumab, 6.9 Monate mit Bevacizumab und 2.8 Monate mit Sorafenib.

¹ Alpha-Fetoprotein (AFP) ist ein Serummarker für das HCC. In der Regel sind Serummarker beim fortgeschrittenen bzw. vaskulär invasiven HCC erhöht. Der Verlauf des AFPs korreliert vor und nach Therapie mit dem Behandlungserfolg bzw. der Rezidivrate und kann daher im Rahmen der Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden.

Primärer Endpunkt:

Die beiden Co-primären Wirksamkeitsendpunkte waren das Gesamtüberleben (OS, Zeit von der Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache) und das unabhängig beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS) gemäss RECIST v1.1 (Zeit von der Randomisierung bis Progression oder Tod jeglicher Ursache):

- Insgesamt 96 Patienten (28.6%) im Atezolizumab + Bevacizumab-Arm und 65 (39.4%) im Sorafenib-Arm starben. Das mediane OS wurde im Behandlungsarm mit Atezolizumab + Bevacizumab nicht erreicht (NR) (95%-KI: NR) und betrug im Sorafenib-Arm 13.2 Monate (95%-KI: 10.4; NR).
- Insgesamt 197 Patienten (58.6%) im Atezolizumab + Bevacizumab-Arm und 109 im Sorafenib-Arm (66.1%) erlitten eine Krankheitsprogression oder starben. Das mediane PFS betrug im Behandlungsarm mit Atezolizumab + Bevacizumab 6.8 Monate (95%-KI: 5.7; 8.3) und im Sorafenib-Arm 4.3 Monate (95%-KI: 4.0; 5.6). Die stratifizierte HR betrug 0.59 (95%-KI: 0.47; 0.76; stratifizierter p-Wert < 0.001), was einer Verringerung des mit Atezolizumab + Bevacizumab verbundenen Krankheitsprogressions- oder Sterberisikos um 41% gegenüber Sorafenib entspricht.

Sekundäre Endpunkte:

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Ansprechrate (Objective Response Rate; ORR; Definiert als komplettes oder partielles Ansprechen an zwei aufeinanderfolgenden Tumorbeurteilungen mit mind. 28 Tage Intervall) per IRF (independent review facility) -Bewertung gemäss RECIST v1.1 von 27.3% (95%-KI: 22.5%; 32.5%) im Behandlungsarm mit Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber 11.9% (95%-KI: 7.4%, 18.0%) im Sorafenib-Arm ($p < 0.001$). Der ORR per IRF-Bewertung gemäss HCC mRECIST (gemäss HCC RECIST spezifisch adaptiert) betrug 33.2% vs. 13.3% ($p < 0.001$).

Die Rate derer mit vollständigem Ansprechen (Complete response, CR) betrug 5.5% (18 Patienten) unter Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber 0% im Sorafenib-Arm.

Die mediane Ansprechdauer wurde noch nicht erreicht; die geschätzte Anzahl der Patienten, die länger als 6 Monate auf die Therapie ansprachen, scheint unter Atezolizumab + Bevacizumab höher als unter Sorafenib zu sein (87.6% vs. 59.1%).

Eine Verschlechterung der von den Patienten erhobenen Lebensqualität (ermittelt anhand EORTC QLQ-C30²) wurde im Median unter Sorafenib nach 3.6 Monaten und unter Atezolizumab + Bevacizumab nach 11.2 Monaten beobachtet (Median) (HR: 0.63 (95%-KI: 0.46; 0.85)).

Studie 1b: IMbrave150: updated overall survival data from a global, randomized, open-label Phase III study of atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (Clinical cutoff: August 31, 2020); Nicht publizierte Daten: Präsentation am «Gastrointestinal Cancers Symposium»

Das Update von IMbrave150 basiert auf einem medianen Follow-up von 15.6 Monaten (gegenüber 8.6 Monate in der primären Analyse). In der zusätzlichen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten wurden für Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib folgende Daten gezeigt:

- Medianes OS: 19.2 versus 13.4 Monate; HR = 0.66 (95% KI: 0.52, 0.85). Delta des medianen OS beträgt 5.8 Monate zugunsten der Kombination Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib.
- Medianes unabhängig (IRF) beurteiltes PFS gemäss RECIST v1.1: 6.9 versus 4.3 Monate; HR = 0.65 (95% KI: 0.53, 0.81). Delta des medianen PFS beträgt 2.6 Monate zugunsten der Kombination Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib.

² Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen beinhaltet 30 Fragen und beurteilt die Lebensqualität onkologischer Patienten multidimensional über 10 Subskalen. Der Fragebogen wird zu den eher nicht-krankheitsspezifischen Fragebögen gezählt.

Studie 2 – Lee, Michael S., et al. "Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study." The Lancet Oncology 21.6 (2020): 808-820

Design:

Die Studie 2 ist eine globale, unverblindete, multizentrische, mehrarmige Phase-Ib-Studie (GO30140) bei Patienten mit solidem Tumor. In Arm F der Studie wurde ein randomisiertes Design verwendet, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gegenüber einer Monotherapie mit Atezolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem und/oder inoperablem HCC ohne vorgängige systemische Behandlung zu bewerten.

Intervention:

Es wurden insgesamt 119 Patienten 1:1 randomisiert, um entweder:

- alle 3 Wochen Atezolizumab (1200 mg) und Bevacizumab (15 mg/kg) durch intravenöse Infusion oder
- alle 3 Wochen nur Atezolizumab (1200 mg) zu erhalten.

Primärer Endpunkt:

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das unabhängig beurteilte PFS per RECIST v1.1. Zum Zeitpunkt der primären Analyse betrug die mediane Dauer der Nachbeobachtung in Bezug auf das Überleben 6.6 Monate. Für die Kombination Atezolizumab und Bevacizumab ergab sich im Vergleich zu einer Monotherapie mit Atezolizumab ein statistisch signifikanter Nutzen in Bezug auf das PFS (HR 0.55, 80%-KI: 0.40; 0.74, p-Wert = 0.011), mit einem medianen PFS von 5.6 Monaten bei Patienten unter Behandlung mit Atezolizumab und Bevacizumab versus 3.4 Monate bei Patienten unter Behandlung mit einer Monotherapie mit Atezolizumab.

Sicherheit / Verträglichkeit / UAW

Studie 1 (Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib):

- Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) jeglicher Ursache war in beiden Therapiearmen vergleichbar (98.2 % unter Atezolizumab-Bevacizumab vs. 98.7 % unter Sorafenib).
- Wie erwartet unterschied sich das Toxizitätsprofil von Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib. Im Sorafenib-Arm waren die häufigsten UAW (berichtet von $\geq 20\%$ der Patienten) Durchfall (49.4%), Hautnebenwirkungen an Händen und Füßen (48.1%) und Hypertonie (24.4%). Im Atezolizumab + Bevacizumab-Arm war am häufigsten Hypertonie (29.8%), Müdigkeit (20.4%) und Proteinurie (20.1%).
- Im Atezolizumab + Bevacizumab-Arm brachen 15.5 % der Patienten die Behandlung aufgrund von UAW ab versus 10.3 % im Sorafenib-Arm. Oesophagusvarizen Blutungen und gastrointestinale Blutungen waren die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch unter Atezolizumab + Bevacizumab (Studie 1; Table S7 – Supplementary Appendix).
- Schwerwiegende UAW waren häufiger unter Atezolizumab + Bevacizumab (38.0 % versus 30.8 %).
- Grad 3-4 UAW waren in beiden Therapiearmen vergleichbar (56.5 % unter Atezolizumab + Bevacizumab versus 55.1 % unter Sorafenib). Grad 3-4 Hypertonie kam in 15.2 % der Patienten unter Atezolizumab + Bevacizumab und in 12.2 % der Patienten unter Sorafenib vor.
- Die gesamte Todesfallrate aufgrund von UAW betrug 5.8% (9/156) im Sorafenib-Arm und 4.6% (15/329) im Atezolizumab + Bevacizumab-Arm.
- Insgesamt 5/15 (42%) aller im Atezolizumab + Bevacizumab-Arm berichteten Grad 5 UAW stehen im Zusammenhang mit hämorrhagischen Ereignissen, verglichen mit 1/9 (11%) im Sorafenib-Arm.

Blutung (einschliesslich tödlicher Vorkommnisse) ist eine bekannte unerwünschte Reaktion auf Bevacizumab und Blutung im oberen Magendarmtrakt ist eine häufige und lebensbedrohliche Komplikation bei Patienten mit HCC. Bei Patienten mit HCC unter Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab wurden Fälle schwerer gastrointestinaler Blutungen, einschliesslich tödlich verlaufender Ereignisse, berichtet. Bei Patienten mit HCC sollten vor Beginn der Behandlung mit einer Kombination

aus Atezolizumab und Bevacizumab ein Screening auf Oesophagusvarizen und gegebenenfalls eine anschliessende Behandlung der klinischen Praxis entsprechend durchgeführt werden. Bevacizumab sollte bei Patienten mit Blutung vom Grad 3 oder 4 während der Kombinationsbehandlung dauerhaft abgesetzt werden.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

REFLECT: Kudo M et al, Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial, in: Lancet 2018 Mar 24; 391(10126): 1163-1173

In dieser multizentrischen, offenen Studie wurden 954 erwachsene Patienten mit nicht resektierbarem HCC eingeschlossen. Diese wurden randomisiert in die Lenvatinib oder Sorafenib Gruppen: Lenvatinib 12 mg (Ausgangskörpergewicht mindestens 60 kg) oder 8 mg (Ausgangskörpergewicht unter 60 kg) einmal täglich, respektive 400 mg Sorafenib zweimal täglich. Lenvatinib war im Overall Survival (OS) Sorafenib nicht unterlegen. Das mediane OS war 13.6 Monate verglichen mit 12.3 Monaten für Sorafenib mit einer Hazard Ratio (HR) von 0.92 [95%-KI: 0.79; 1.06] für die Gesamtstudienpopulation.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Aus der Studie 1 (Phase-III-Zulassungsstudie IMbrave150) liegen für TECENTRIQ in Kombination mit Bevacizumab versus Sorafenib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem und/oder inoperablem HCC ohne vorgängige systemische Behandlung folgende in einem peer reviewed Journal publizierte Daten vor (NEJM 382.20 (2020): 1894-1905):

- Das mediane PFS betrug im Behandlungsarm mit Atezolizumab + Bevacizumab 6.8 Monate (95%-KI: 5.7; 8.3) und im Sorafenib-Arm 4.3 Monate (95%-KI: 4.0; 5.6). Das PFS war statistisch signifikant länger unter Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib (Stratifizierte HR: 0.59, 95%KI: 0.47; 0.76).
- Insgesamt 96 Patienten (28.6%) im Atezolizumab-Bevacizumab-Arm und 65 (39.4%) im Sorafenib-Arm starben. Das mediane OS wurde im Behandlungsarm mit Atezolizumab + Bevacizumab nicht erreicht (NR) (95%-KI: NR) und betrug im Sorafenib-Arm 13.2 Monate (95%-KI: 10.4; NR). Die publizierten OS Daten sind mit <40% an Todesfall-Ereignissen in beiden Studienarmen unreif.

Eine deskriptive, aktualisierte Wirksamkeitsanalyse der Studie IMbrave150 (Studie 1) basiert auf einem medianen Follow-up von 15.6 Monaten (gegenüber 8.6 Monate in der primären Analyse). Die zusätzliche Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten zeigte für Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib folgende Daten:

- Medianes OS: 19.2 versus 13.4 Monate; HR = 0.66 (95% KI: 0.52, 0.85). Delta des medianen OS beträgt 5.8 Monate zugunsten der Kombination Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib.
- Medianes unabhängig (IRF) beurteiltes PFS gemäss RECIST v1.1: 6.9 versus 4.3 Monate; HR = 0.65 (95% KI: 0.53, 0.81). Delta des medianen PFS beträgt 2.6 Monate zugunsten der Kombination Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib.

Eine statistische Signifikanz kann für diese OS-Daten nicht beansprucht werden.

Grundsätzlich gilt anzumerken, dass die Nachbeobachtungszeit der Studie 1 von 8.6 Monaten (publizierte Daten) resp. von 15.6 Monate (nicht publizierte Daten) im Vergleich zu anderen Studien im Indikationsbereich HCC die kürzeste Dauer aufweist. Eine Untersuchung von 14 randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien im Indikationsbereich Erstlinientherapie des HCC ergab eine mediane Nachbeobachtungszeit von 24.5 Monaten (interquartile range, 16.4 bis 30.2) [NEJM 2020; 383;7; 693]. Die Tatsache, dass die Dauer der Nachbeobachtungszeit der Studie 1 (IMbrave 150) ca. der Dauer des medianen Gesamtüberlebens anderer Erstlinientherapien entspricht (Studie REFLECT; mediane Nachbeobachtungszeit 27.5 Monate: Lenvatinib: medianes OS 13.6 Monate / Sorafenib: medianes OS 12.3 Monate); kann ein Hinweis auf Datenunreife sein. So wies beispielsweise die Studie Check-Mate459, in der für eine Nivolumab-Monotherapie versus Sorafenib kein OS-Benefit gezeigt werden konnte, eine Nachbeobachtungszeit von 30.6 Monaten auf. Es ist im Rahmen der Studie 1 (IMbrave 150) eine längere Nachbeobachtungszeit erforderlich, um den OS-Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab schlüssig nachweisen zu können.

Das Open-label-Design der Studie 1 wird dadurch begründet, dass den Patienten zwei Placebo-Infusionen pro Zyklus erspart werden sollte. Zudem sei aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen, die zum Teil eindeutig einem Behandlungsarm zugeordnet werden können – bspw. die für Sorafenib bekannte Nebenwirkung an Händen und Füßen - eine Verblindung nutzlos gewesen. Da mit einem offenen Design ein potentieller Bias assoziiert ist, erfolgte die Beurteilung des PFS durch ein unabhängiges Review (IRF (independent review facility)). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass mittlerweile OS-Daten vorliegen ist das offene Studiendesign akzeptabel.

Bezüglich der Sicherheit zeigte sich eine vergleichbare hohe Rate an UAW jeglicher Ursache sowie Grad 3-4 UAW unter Atezolizumab-Bevacizumab und Sorafenib. Allerdings fand sich im Atezolizumab + Bevacizumab-Arm eine höhere Rate an schwerwiegenden UAW sowie an Therapieabbrüchen aufgrund von UAW im Vergleich zu Sorafenib. Insbesondere die erhöhte Rate an schwerwiegenden bis tödlich verlaufenden Blutungsereignissen lässt keine klinisch bedeutende Verbesserung der Sicherheit für dieses Patientenkollektiv annehmen.

Die Kombinationstherapie Atezolizumab + Bevacizumab gilt in den ESMO und NCCN Guidelines basierend auf den Daten der Studie 1 IMbrave 150 neu als bevorzugte Therapieoption in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen HCC (ESMO: Standard / I, A; NCCN: Preferred regimens / category 1 [Child-Pugh Class A only]). Sorafenib und Lenvatinib gelten als weitere mögliche Therapieoptionen (ESMO: Option / I, A; NCCN: Other recommended regimens / category 1 [Child-Pugh Class A only]). Die ESMO Guidelines weisen darauf hin, dass 20 % der Patienten nicht auf Atezolizumab plus Bevacizumab ansprechen; da das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) zudem nur 6.8 Monate betrage, müssen Optionen für die Zweitlinientherapie definiert werden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Beim HCC beträgt die empfohlene TECENTRIQ-Dosis 1'200 mg, gefolgt von 15 mg Bevacizumab pro kg Körpergewicht durch intravenöse Infusion alle drei Wochen. TECENTRIQ wird als Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (60 mg/ml) angeboten. Bevacizumab wird als Durchstechflasche zu 4 ml und 16 ml (25mg/ml) angeboten.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA: Tecentriq (Atezolizumab); 17. September 2020; CHMP extension of indication variation assessment report; Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/0039

“2.4.4. Conclusions on the clinical efficacy

Overall, study IMbrave150 met one of its co-primary endpoints, PFS, showing a statistically significant and clinically relevant difference in favour of atezo+bev, and thus considered a positive study. These results are supported by the 1st IA of OS and key secondary endpoints.”

“3.7. Benefit-risk assessment and discussion

3.7.1. Importance of favourable and unfavourable effects

Patients with HCC have a dismal prognosis with a relatively short median OS, as seen in the control arm. Thus, there is a high unmet need for new effective treatment options that can prolong OS in these patients. Atezolizumab in combination with bevacizumab seems to prolong both PFS and OS. These findings are further supported by an increase in ORR and DOR. Efficacy results appear to be associated with PD-L1 expression status based on exploratory analysis in only 40% of the study population. Available data suggest a small overall survival benefit for Atezo + Bev compared to Sorafenib also in the PD-L1 negative subgroup. Considering also the safety profiles of both treatment arms and the fact that biopsies are often not part of the routine clinical management, a favourable benefit-risk assessment is accepted in an all-comer population. Atezolizumab in combination with bevacizumab gives rise to considerably more bleeding episodes, including fatal bleeding, compared to sorafenib. Despite attempts to exclude all patients at risk for gastrointestinal bleeding from the study, a higher

incidence of bleeding, including fatal bleeding, infections, discontinuations and dose interruptions due to AEs were seen in the atezo+bev arm. Overall the incidence of Grade 3-4 and Grade 5 AEs is similar between the two treatment arms.

3.7.2. Balance of benefits and risks

The demonstrated benefit in the overall study population is considered clinically relevant and there are no major safety concerns apart from a higher risk of gastrointestinal bleeding, which is clearly reflected in the SmPC, where precautionary measures are also reflected. The benefits of atezolizumab in combination with bevacizumab outweigh the safety concerns in the target population.”

“4. Recommendations - Outcome

[...] Extension of Indication to include, in combination with bevacizumab, the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) who have not received prior systemic therapy, based on the results of the pivotal study YO40245 (IMbrave150) as well as data from Arms A and F of the supportive Phase Ib study GO30140”.

Beurteilung ausländischer Institute

NICE: Atezolizumab with bevacizumab for treating advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (16 December 2020):

«Atezolizumab plus bevacizumab is recommended as an option for treating advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) in adults who have not had previous systemic treatment, only if:

- they have Child-Pugh grade A liver impairment and an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1 and
- the company provides it according to the commercial arrangement. »

«Standard care for advanced or unresectable HCC is either sorafenib or lenvatinib for people who have not had previous systemic treatment. Atezolizumab plus bevacizumab is a potential new treatment option.

Clinical trial evidence shows that people with Child-Pugh grade A liver impairment and an ECOG performance status of 0 or 1 who have atezolizumab plus bevacizumab live longer and have longer before their disease progresses than people who have sorafenib. Results of an indirect comparison suggest that atezolizumab plus bevacizumab is more effective than lenvatinib. But this is uncertain because there is no direct evidence comparing them. »

G-BA Beschluss vom 20. Mai 2021: Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab):

Die Beurteilung basiert auf Daten der Studie IMbrave150: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (Datenschnitt vom 31.08.2020).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab:

- Sorafenib oder Lenvatinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Sorafenib:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

- b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA: Tragende Gründe vom 20. Mai 2021:

«Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie:

Mortalität: Das Gesamtüberleben war einer der ko-primären Wirksamkeitsendpunkte in der Studie IMbrave150 und als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache definiert. Das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation zum Datenschnitt 31.08.2020 war in der Atezolizumab + Bevacizumab-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert. Dabei zeigt sich in den Subgruppenanalysen für das Merkmal Ätiologie des HCC eine Effektmodifikation. Für die Patienten mit viraler Ätiologie des HCC zeigte sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Demgegenüber zeigt sich für die Subgruppe der Patienten mit nicht viraler Ätiologie kein statistisch signifikanter Unterschied. [...]

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der medizinischen Experten zu den Subgruppenergebnissen für Patienten mit viraler Ätiologie und nicht viraler Ätiologie des HCC werden diese nicht als ausreichend belastbar erachtet, um in der Gesamtbewertung eine entsprechend getrennte Bewertung zum Zusatznutzen vorzunehmen. Diese Subgruppenergebnisse werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen. [...]»

HAS: Tecentriq; Commission de la Transparence ; Avis 3 février 2021 :

« Avis favorable au remboursement en association au bevacizumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur uniquement chez les patients avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements. Avis défavorable au remboursement dans les autres situations. »

ASMR

► **Dans le périmètre du remboursement :**

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de TECENTRIQ (atezolizumab), en association au bevacizumab, par rapport au sorafénib en termes de survie globale (HR=0,58 [IC95% : 0,42-0,79] après un suivi médian de 8,6 mois, et une estimation ponctuelle du gain absolu non estimable (médiane non atteinte dans le groupe atezolizumab + bevacizumab)), dans une étude de phase III randomisée en-ouvert et,
 - du profil de tolérance similaire à celui du sorafénib (bien que chaque molécule présente ses propres spécificités, cf. stratégie thérapeutique), et malgré :
 - les incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude pivot aux patients français (patients originaires d'Asie, en majorité, dont la répartition des étiologies de l'hépatocarcinome ne correspond pas à l'épidémiologie française),
 - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- la Commission considère que TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au sorafénib, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements.

« Des incertitudes sur le niveau d'efficacité selon les différentes étiologies persistent, en particulier en cas d'étiologie non virale, incitant à mettre en place un suivi des patients traités par TECENTRIQ (atezolizumab). La Commission souhaite attirer l'attention des prescripteurs sur la nécessité d'une vigilance particulière vis-à-vis du risque d'hémorragie digestive (patients cirrhotiques et association à un anti-angiogénique : bevacizumab). Elle tient également à rappeler aux prescripteurs que l'ensemble des patients atteints par une hépatite B (VHB) active doivent bénéficier d'un traitement concomitant anti-VHB durant toute la durée du traitement. »

Medizinischer Bedarf

Risikofaktoren des hepatozellulären Karzinoms (HCC) sind eine chronische Hepatitis-B- (und -C-) Infektion, eine äthyltoxische Leberzirrhose und die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD; als Folge von Diabetes mellitus und des metabolischen Syndroms); bei diesen Patienten wird eine regelmässige Früherkennung empfohlen. Da bei den meisten HCC-Patienten eine Leberzirrhose vorliegt, orientieren sich die klinisch wichtigen Klassifikationen zusätzlich an der Leberfunktion.

Das HCC hat keine spezifischen Symptome. Die Diagnose wird entweder erst im fortgeschrittenen Stadium oder als Zufallsdiagnose bei einer Früherkennung aus anderem Grund bzw. in der Überwachung bei Leberzirrhose gestellt. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit nicht resektablen Tumoren beträgt ca. 6 bis 10 Monate. Rezidive sind in der zirrhotischen Leber häufiger als in der nicht zirrhotischen.

Bislang sind in der Schweiz in der Erstlinientherapie des HCC mit Sorafenib und Lenvatinib zwei Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) und mit Mitoxantron ein Topoisomerase II-Inhibitor zugelassen. Sorafenib und Lenvatinib werden in den Leitlinien grundsätzlich als vergleichbar wirksam betrachtet (ESMO: beide Level I, A, NCCN: beide Kategorie 1). In der Zulassungsstudie von Lenvatinib (REFLECT; Lancet 2018 Mar 24; 391(10126): 1163-1173) war Lenvatinib im Overall Survival (OS) Sorafenib nicht unterlegen. Bezüglich des Sicherheitsprofils sind unter Sorafenib insbesondere die zum Teil schweren Hautnebenwirkungen an Händen und Füßen und Diarrhoe zu erwähnen, während unter Lenvatinib Blutdruckerhöhungen und Diarrhoe im Vordergrund stehen. Mitoxantron (NOVANTRON) ist grundsätzlich auch zur Erstlinien-Behandlung des HCC zugelassen. In den Leitlinien ESMO/NCCN wird Mitoxantron allerdings nicht als Therapieoption erwähnt. Die systemische Chemotherapie ist zudem häufig durch eingeschränkte Leberfunktion limitiert (siehe: Das Rote Buch; Hämatologie und Internistische Onkologie; 5., überarbeitete und erweiterte Auflage). Die vorliegende Kombination aus Atezolizumab (Anti-PD-L1) und Bevacizumab (VEGF-Inhibitor) stellt eine neuartige Erweiterung in der Erstlinienbehandlung des HCC dar.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Institutionen aus Frankreich und Deutschland attestieren basierend auf der Studie IMbrave 150 für die Kombinationstherapie Atezolizumab + Bevacizumab einen moderaten resp. beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu den bestehenden Therapieoptionen bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A. Zweifel bestehen zur Wirksamkeit bei Patienten mit nicht viraler Ätiologie.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde aufgrund der Änderung/Erweiterung der Limitierung mit folgenden Bedingungen in der Spezialitätenliste (SL) aufgeführt:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inf Konz 1'200 mg/20ml, Durchstf 1 Stk.	Fr. 4'593.52	Fr. 4'954.35

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitation bis 30.06.2022

„2L NSCLC

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 oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität 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.

Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20641.1.

Befristete Limitation bis 30.04.2024

SCLC

Tecentriq ist indiziert in Kombination mit Carboplatin und Etoposid für die Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem kleinzelligem Lungenkarzinom (ES-SCLC, extensive-stage small cell lung cancer). Folgende Kriterien der Erkrankung müssen erfüllt sein:

- *Histologisch oder zytologisch bestätigtes ES-SCLC (gemäss dem Staging-System der Veterans Administration Lung Study Group [VALG])*
- *Keine vorherige systemische Behandlung für ES-SCLC*
- *Messbare Krankheit, gemäss RECIST v1 - Angemessene hämatologische und endorganische Funktion*
- *Seit der letzten Chemo-/Bestrahlungstherapie mindestens 6 Monate lang behandlungsfrei, bei Patienten mit vorheriger Chemo-/Bestrahlungstherapie für LS-SCLC (SCLC in begrenztem Stadium)*

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.

Dem Versicherer ist bei Therapiebeginn die Indikation mitzuteilen.

Die Zulassungsinhaberin Roche Pharma (Schweiz) AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen Aufforderung hin für jede für die Nebenindikation SCLC Behandlung bezogene Packung TECENTRIQ einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Die Zulassungsinhaberin gibt dem Krankenversicherer

die jeweilige Höhe der Rückerstattungen bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20641.2.

Befristete Limitation bis 30.06.2023

HCC

Tecentriq ist in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten (ab dem 18. Lebensjahr) mit inoperablem oder metastasiertem hepatozellulärem Karzinom (HCC) indiziert, die keine vorgängige systemische Therapie erhalten haben, nicht für eine lokoregionale Therapie qualifizieren oder progredient auf diese Therapie waren und alle folgenden Kriterien der Erkrankung erfüllen:

- *ECOG Status 0-1*
- *Erhaltene Leberfunktion (Kategorie A auf der Child-Pugh Leberfunktionsskala).*

Die Zulassungsinhaberin Roche Pharma (Schweiz) AG und die Zulassungsinhaberin des Bevacizumab-Präparates erstatten dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin, für jede für die Indikation HCC Behandlung bezogene Packung Tecentriq und Bevacizumab einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Die Roche Pharma (Schweiz) AG gibt dem Krankenversicherer die wirtschaftlichen Preise für Tecentriq und Bevacizumab bekannt. Die Anteile der Rückerstattung entsprechen der Differenz der publizierten und wirtschaftlichen Preise. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Eine Vergütung von Tecentriq kann nur mit einem Bevacizumab Kombinationspartner erfolgen, dessen Limitation die Kombinationstherapie (Tecentriq und Bevacizumab) zur Therapie des HCC explizit auführt.

Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20641.3.",

- mit Auflagen.

5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 30. Juni 2023.