



(20641) TECENTRIQ, Roche Pharma (Schweiz) AG

Befristete Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2017

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.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Studie 1 (OAK) – 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; 389(10066): 255-265

In dieser randomisierten, offenen, kontrollierten, 2-armigen Phase III-Studie bei Patienten (Erstauswertung von 850 Patienten) mit NSCLC (Plattenepithelkarzinom und Nichtplattenepithelkarzinom) im Stadium IIIB oder IV und mit ECOG-Status 0-1 nach vorgängiger platinbasierter zytotoxischer Therapie wurde Atezolizumab in fixer Dosierung (1200mg alle 3 Wochen) mit Docetaxel 75mg/m² alle 3 Wochen verglichen. Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-Fusions-Onkogenen mussten zusätzlich eine vorangehende Tyrosinkinasehemmer-Therapie erhalten haben. Patienten mit Autoimmunerkrankungen und Patienten, welche vorgängige Behandlungen mit Docetaxel, CD137-Agonisten, Anti-CTLA4 (z.B. Yervoy) oder gegen PD-L1- oder PD-1 gerichtete Therapien (nicht abschliessend) erhalten haben und Patienten, welche vor Studieneinschluss eine attenuierte Lebendvaccine oder systemisch immunstimulierende Wirkstoffe oder systemisch immunsuppressive Arzneimittel erhalten haben, waren von der Studie ausgeschlossen. Ein Crossover von der Chemotherapie zu Atezolizumab war nicht erlaubt für die Patienten im Docetaxel-Arm. Atezolizumab konnte über die Progression hinaus verabreicht werden, wenn ein klinischer Benefit erwartet werden konnte. Die mediane Anzahl Zyklen über die Progression hinaus betrug 3 Zyklen. Als co-primärer Endpunkt wurde das Overall Survival (OS) innerhalb der ITT-Population zwischen den Behandlungsarmen [$\alpha=3\%$] und das OS innerhalb der TC1/2/3 oder IC1/2/3-Population (entsprechend einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ der Tumorzellen (TC) oder $\geq 1\%$ der tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC)) zwischen den Behandlungsarmen [$\alpha=2\%$] gewählt.

Mit Atezolizumab konnte das Overall Survival (OS, primärer Endpunkt) gegenüber Docetaxel statistisch signifikant unabhängig vom PD-L1-Expressionslevel verlängert werden:

Population	medianes OS (Monate) (95% CI)		HR (95% CI)	p-Wert
	Atezolizumab N=425	Docetaxel N=425		
ITT	13.8 (11.8-15.7)	9.6 (8.6-11.2)	0.73 (0.62-0.87)	p=0.0003 signifikant
TC1/2/3 oder IC1/2/3	15.7 (12.6-18.0)	10.3 (8.8-12.0)	0.74 (0.58-0.93)	p=0.0102 signifikant

TC0 und IC0	N=180 12.6 (9.6-15.2)	N=199 8.9 (7.7-11.5)	0.75 (0.59-0.96)	p=0.0215 signifikant
--------------------	------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------	-------------------------

Patienten mit einem hohen PD-L1-Expressionslevel (Subgruppe TC3 oder IC3) profitierten jedoch am meisten von einer Therapie mit Atezolizumab. Nicht von der Therapie mit Atezolizumab profitieren konnten Patienten (rund 10% der Studienpatienten) mit positivem EGFR-Mutationsstatus (HR 1.24). Die mediane Behandlungsdauer mit Atezolizumab betrug 3.4 Monate und diejenige mit Docetaxel 2.1 Monate. In den sekundären Endpunkten prüfarzt-beurteiltes progressionsfreies Überleben (PFS) und Anteil an Patienten mit einem objektiven Ansprechen (OR) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (weder in der ITT-Population noch in der TC1/2/3 bzw. IC1/2/3-Population).

Studie 2 (POPLAR) – Atezolizumab versus Docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicenter, open-label, phase 2 randomised controlled trial, in: Lancet. 2016 Apr 30; 387(10030): 1837-46

In dieser randomisierten, offenen, kontrollierten 2-armigen Phase II-Studie bei Patienten (N=287) mit NSCLC (Plattenepithelkarzinom oder Nichtplattenepithelkarzinom mit measurable disease) und Progression nach vorgängiger platinbasierter zytotoxischer Therapie wurde Atezolizumab in fixer Dosierung (1200mg alle 3 Wochen) mit Docetaxel 75mg/m² alle 3 Wochen verglichen. Ein Crossover von der Chemotherapie zu Atezolizumab war nicht erlaubt für die Patienten im Docetaxel-Arm. Atezolizumab konnte über die Progression hinaus verabreicht werden, wenn ein klinischer Benefit erwartet werden konnte. Patienten mit aktiven oder unbehandelten ZNS-Metastasen, History einer Pneumonitis, Autoimmunerkrankungen, chronischer Viruserkrankung und Patienten, welche vorgängige Behandlungen mit Docetaxel, CD137-Agonisten, Anti-CTLA4 (z.B. Yervoy) oder gegen PD-L1- oder PD-1 gerichtete Therapien erhalten haben (nicht abschliessend), waren von der Studie ausgeschlossen.

Als primärer Endpunkt wurde das OS in der ITT-Population zwischen den Behandlungsarmen und das OS innerhalb der PD-L1-Subgruppen (Populationen mit unterschiedlichen PD-L1-Expressionen in Tumorzellen und tumorinfiltrierenden Immunzellen) zwischen den Behandlungsarmen gewählt.

Sowohl in der ITT-Population wie in der TC1/2/3 bzw. IC1/2/3-Population konnte das OS zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant verlängert werden, jedoch nicht in der TC0 oder IC0 Population. In den sekundären Endpunkten prüfarzt-beurteiltes progressionsfreies Überleben (PFS) und Anteil an Patienten mit einem objektiven Ansprechen (OR, prüfarzt-beurteilt) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Sicherheit / Verträglichkeit / UAW

Folgende unerwünschte Wirkungen sind in der OAK-Studie aufgetreten (keine abschliessende Aufzählung): Fatigue, verminderter Appetit, Erbrechen, Nausea, Diarrhoe, Opstipation, Asthenie, Husten, Dyspnoe, Anämie, Pyrexie, Arthralgie, Muskuloskeletale Schmerzen.

Weiter können auftreten: Pruritus, Exanthem, Hypophysitis, Thyreoiditis, immunbedingte Endokrinopathien, immunbedingte Pneumonitis, immunbedingte Kolitis, erhöhte Serumamylase und Serumlipase-werte.

Zusammenfassende Beurteilung der Wirksamkeit

Mit Atezolizumab konnte das OS im Vergleich zu Docetaxel in den Studien statistisch signifikant verlängert werden, wobei eine höhere PD-L1-Expression mit einem höheren OS einhergeht. Im Unterschied zur OAK-Studie gibt es in der Subpopulation TC0 oder IC0 der POPLAR-Studie keinen OS-Vorteil für Atezolizumab. Bei Patienten mit einem EGFR-positiven Mutationsstatus hatte eine Therapie mit Atezolizumab keinen lebensverlängernden Effekt. Nicht beantwortet ist die Frage der optimalen Therapie-dauer: Es ist unklar, in welchen Fällen und basierend auf welchen Kriterien eine Therapie mit TE-CENTRIQ über die Progression hinaus fortgesetzt werden soll und inwiefern die Therapie über die Progression hinaus mit einem Benefit (OS-Vorteil) verbunden ist (post-PD-efficacy).

Bezüglich Sicherheit gilt es für Atezolizumab die beobachteten immunbedingten Nebenwirkungen zu erwähnen. In Bezug auf (febrile) Neutropenie, Anämie, periphere Neuropathie und Alopezie scheint Atezolizumab verträglicher zu sein als Docetaxel.

Das Kriterium der Wirksamkeit ist befristet erfüllt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

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

Medizinischer Bedarf

Nach wie vor sind die Behandlungserfolge bei Patienten in einem metastasierten Stadium immer noch limitiert mit einer mittleren Überlebensdauer von rund einem Jahr. Der Stellenwert von Atezolizumab im Verhältnis zu anderen Immun-Checkpoint-Inhibitoren ist noch unklar und ob der im Vergleich zu Pembrolizumab und Nivolumab andere Angriffsort mit Vorteilen oder einem anderen Nutzen verbunden werden kann, ist noch unklar.

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist befristet erfüllt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]).

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- 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 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.
- mit Auflagen
- aufgrund des Preisvergleiches mit Opdivo (Nivolumab) und Keytruda (Pembrolizumab) basierend auf Monatstherapiekosten in Höhe von Fr. 6734.12
- ohne Auslandpreisvergleiches aufgrund fehlender Zulassung in Europa
- ohne Innovationszuschlag
- zu folgenden Preisen

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Infusionskonzentrat, 1 Vial à 1200mg/20ml	Fr. 5050.59	Fr. 5422.85

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. Juni 2019.