

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



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

Atezolizumab
(neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges,
fortgeschrittenes Lungenkarzinom, Erstlinie,
Kombination mit Carboplatin und Etoposid;
Erhaltungstherapie)

Berlin, den 5. Februar 2020

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

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

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

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 868,

Auftrag: A19-86, Version 1.0 Stand: 13.01.2020:

https://www.iqwig.de/download/A19-86_Atezolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2019-10-15-D-491:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/503/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
Kritik an den Studien	5
Eingeschlossene Endpunkte	6
Mortalität	6
Gesamtüberleben (Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)	6
Morbidity	7
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)	7
Nebenwirkungen	7
Abbruch wegen UE	7
Immunvermittelte UE	7
Immunvermittelte schwere UE (CTCAE Grad 3 und 4)	7
Immunvermittelte SUE	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Fazit	8
Literaturverzeichnis	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Atezolizumab ist ein sogenannter Checkpoint-Inhibitor. Es ist ein im Fc-Teil modifizierter humanisierter monoklonaler ImmunglobulinG1(IgG1)-Antikörper, der direkt an PD-L1 bindet und zu einer dualen Blockade der PD-1- und B7.1-Rezeptoren führt. Dadurch wird die PD-L1/PD-1-vermittelte Hemmung der Immunantwort aufgehoben, wobei die antitumorale Immunantwort reaktiviert wird, ohne dass eine antikörperinduzierte zelluläre Zytotoxizität ausgelöst wird (1).

Bisher war Atezolizumab für die Behandlung des Urothelkarzinoms und des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen, nun erfolgte die Zulassung für das kleinzellige Lungenkarzinom, womit sich die vorliegende Bewertung befasst:

„Atezolizumab ist zugelassen in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC)“ (1).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. (IQWiG Dossierbewertung, S. 9)

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b,c}
kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Carboplatin + Etoposid oder Cisplatin + Etoposid

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass sich die Patienten mit SCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC und UICC). Ferner geht der G-BA davon aus, dass in beiden Studienarmen eine prophylaktische Schädelbestrahlung durchgeführt und die Durchführung dokumentiert wird. Bei Patienten, die keine prophylaktische Schädelbestrahlung erhalten haben, ist eine regelmäßige Kontrolle auf Hirnmetastasen durch bildgebende Verfahren geboten.

b. Es wird davon ausgegangen, dass die Platin-basierte Erstlinienchemotherapie zum Zeitpunkt der Initiierung der Erhaltungstherapie mit Atezolizumab in Monotherapie abgeschlossen ist. Die Durchführung einer Erhaltungstherapie nach initialem Ansprechen auf die Erstlinienbehandlung stellt laut vorliegender Evidenz keinen Standard bei der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium „Extensive Stage“ dar, da bislang kein Vorteil hinsichtlich des langfristigen Überlebens gezeigt werden konnte. Es wird daher davon ausgegangen, dass den Patienten im Kontrollarm eine Best-Supportive-Care zur Verfügung steht. Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

c. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

ES-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; UICC: Union International Contre le Cancer

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgte der Festlegung der ZVT des G-BA und wählte aus den dargestellten Therapieoptionen Carboplatin + Etoposid aus.

Kritik an den Studien

Es wurde die zulassungsrelevante Studie IMpower133 (2) in die Bewertung eingeschlossen. Es handelt sich um eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase I (Sicherheit) / III (Wirksamkeit). Es wurde Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid (ACE) gegen Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid (PCE) untersucht. (IQWiG Dossierbewertung, S. 11–21)

Diese Studie rekrutierte 403 Patienten („globale Kohorte“) randomisiert im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme.

Allerdings bestand eine weitere Kohorte – nach demselben Protokoll behandelt – aus 110 Patienten aus China und Taiwan („China-/Taiwan-Kohorte“). Es besteht eine Überlappung zwischen den Kohorten, 10 Patienten wurden in beide Analysen eingeschlossen. Diese Daten sind unveröffentlicht und werden vom pU nur ergänzend dargestellt.

Eine Begründung des pU, wieso diese Daten nur ergänzend dargestellt werden, findet sich in Modul 4A, S. 62: „Insgesamt sind die Patienten der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte bereits aufgrund von beobachtbaren und erfassten Prognosemerkmalen so heterogen, dass ein Vergleich (oder eine Meta-Analyse) der Ergebnisse beider Studien keine sinnvollen Ergebnisse liefern kann.“ (Dossier pU, Modul 4A, S. 62)

Diese Auffassung des pU teilen weder IQWiG noch die AkdÄ. In der frühen Nutzenbewertung sind bibliographische Recherchen deswegen vorgesehen, um möglichst alle verfügbare und relevante Evidenz in die Bewertung einzuschließen. Diese Daten müssen auf Patientenebene zusammen ausgewertet werden, andernfalls kann durch die Datenselektion eine erhebliche Verzerrung entstehen.

Aus diesem Grund bewertet die AkdÄ nur die Ergebnisse aus der IQWiG-Dossierbewertung, wobei das IQWiG Folgendes anmerkt:

„Für einige Endpunkte konnte aufgrund fehlender Daten bzw. Auswertungen keine Metaanalyse der beiden Kohorten durchgeführt und infolgedessen keine zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens durchgeführt werden.“

Die AkdÄ teilt weiterhin die Kritik des IQWiG an den Nachbeobachtungszeiten. Diese sind insbesondere für die Erhebung von Nebenwirkungen viel zu kurz, da bekannt ist, dass bei Checkpoint-Inhibitoren immunvermittelte Nebenwirkungen zeitlich verzögert eintreten (3).

Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte entsprechend dem Protokoll einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1 betragen. Darüber hinaus wurden nur Patienten mit vorbehandelten und asymptomatischen Hirnmetastasen eingeschlossen. Damit liegen für Patientinnen und Patienten mit nicht behandelten oder symptomatischen Hirnmetastasen sowie für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 keine Daten vor.

Eingeschlossene Endpunkte

Die AkdÄ stimmt den durch das IQWiG eingeschlossenen Endpunkten zu. Es wird auf die ausführliche Darstellung der Ergebnisse in der IQWiG Dossierbewertung verwiesen. (IQWiG Dossierbewertung, S. 21–40)

Bezüglich des Endpunktes Sicherheit kann die AkdÄ der Operationalisierung „Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten“ nicht zustimmen.

Für die adäquate Bewertung von Nebenwirkungen ist aus klinischer Sicht eine Analyse kumulativer Inzidenzen der Nebenwirkungen erforderlich. Eine Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses ist aus mehreren Gründen nicht zielführend. Es ist bekannt, dass die meisten Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren immunvermittelt sind und verzögert klinisch apparent werden (3). Demgegenüber haben klassische Zytostatika wie Etoposid und Carboplatin vor allem eine akute Toxizität. Bei dieser Operationalisierung wird also ein Checkpoint-Inhibitor a priori bevorzugt.

Weiterhin wurde diese Operationalisierung nicht präspezifiziert. Im Studienprotokoll sind alleinig folgende Parameter präspezifiziert (Studienprotokoll S. 56 (4)):

„3.4.2 Safety Outcome Measures:

The safety outcome measures for this study are:

- Incidence, nature, and severity of adverse events graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v4.0
- Changes in vital signs, physical findings, and clinical laboratory results during and following study treatment administration
- Incidence of ATA [Anti-Therapeutic Antibodies] response to atezolizumab and potential correlation with PK, pharmacodynamic, safety, and efficacy parameters”. (4)

Somit kann obengenannte Operationalisierung allenfalls als post-hoc explorativ angesehen werden, was die Aussagekraft stark mindert.

Die AkdÄ begrüßt deshalb die dichotomen Analysen des IQWiG zur kumulativen Inzidenz von Nebenwirkungen (IQWiG Dossierbewertung, S. 34), auch wenn diese nicht für alle Endpunkte vorliegen. (IQWiG Dossierbewertung, S. 34)

Mortalität

Bei Betrachtung der globalen Kohorte besteht ein Überlebensvorteil für ACE mit Effektmodifikation durch das Alter.

Gesamtüberleben (Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)

- Global ACE 12,3 vs. PCE 10,3; Hazard Ratio (HR) 0,76; $p = 0,015$

Dieser Überlebensvorteil ist laut IQWiG nur für Patienten ab 65 Jahren vorhanden. (IQWiG Dossierbewertung, S. 25, Tab. 14)

Für die „China-/Taiwan-Kohorte“ liegen die entsprechenden Subgruppenanalysen nicht vor, sodass es nicht möglich ist zu bewerten, wie sich dies auf die Gesamtpopulation

auswirken würde. In der Gesamtanalyse beider Kohorten fand sich jedenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Morbidität

In den Auswertungen der Ergebnisse der Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

In den Auswertungen des Instruments EORTC QLQ-C30 fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

In der globalen Kohorte zeigte sich für den Endpunkt „kognitive Funktion“ eine Effektmodifikation durch das Merkmal Raucherstatus. Da die entsprechende Subgruppenanalyse für die „China-/Taiwan-Kohorte“ fehlte, ist es nicht möglich zu bewerten, wie sich dies auf die Gesamtpopulation auswirken würde.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UE), immunvermittelte UE, immunvermittelte schwere UE (CTCAE Grad 3 und 4) und immunvermittelte schwerwiegende UE (SUE) besteht laut IQWiG ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen zu Ungunsten von ACE.

Abbruch wegen UE

- Global ACE 22/198 (11,1 %) vs. PCE 6/196 (3,1 %); HR 3,42; p = 0,005
- China/Taiwan ACE 7/57 (12,3 %) vs. PCE 0/52; HR nicht berechenbar; p = 0,01

Immunvermittelte UE

- Global ACE 79/198 (39,9 %) vs. PCE 48/196 (24,5 %)
- China/Taiwan ACE 31/57 (54,4 %) vs. PCE 20/52 (38,5 %)
- HR gesamt 1,57; p < 0,001

Immunvermittelte schwere UE (CTCAE Grad 3 und 4)

- Global ACE 16/198 (8,1 %) vs. PCE 5/196 (2,6 %)
- China/Taiwan ACE 4/57 (7,0 %) vs. PCE 4/52 (7,7 %)
- HR gesamt 2,16; p = 0,043

Immunvermittelte SUE

- Global ACE 13/198 (6,6 %) vs. PCE 7/196 (3,6 %)
- China/Taiwan ACE 4/57 (7,0 %) vs. PCE 0/52 (0 %)
- HR gesamt 2,36; p = 0,044
- China/Taiwan ACE 4/57 (7,0 %)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Der pU hat die vorhandenen Daten in ungenügender Form eingereicht, was die Bewertung eines Zusatznutzens erheblich und unnötig erschwert.

Die durch das IQWiG durchgeführten Analysen der verfügbaren Daten der Gesamtpopulation (bestehend aus der „globalen Kohorte“ und der „China-/Taiwan-Kohorte“) haben keinen Zusatznutzen für ACE gegenüber PCE gezeigt. Aufgrund der Nebenwirkungen könnte sich sogar ein geringerer Nutzen für ACE abzeichnen.

Die AkdÄ nimmt durchaus zur Kenntnis, dass die Daten der globalen Kohorte einen Überlebensvorteil von ACE gegenüber PCE um median ca. 2 Monate zeigen. Dieser beruht allerdings vorwiegend auf Daten der Subgruppe der Patienten mit einem Alter ab 65 Jahren. Es scheint, dass bestimmte Patienten von der Erweiterung der Therapie um Atezolizumab profitieren. Der pU hat aber die Daten nur selektiv ausgewertet, sodass dies nicht abschließend beurteilt werden kann. Die positiven Effekte müssen dazu in Relation zu den Nachteilen von ACE bez. der Nebenwirkungen betrachtet werden.

Aus diesem Grund kann mittels der vorliegenden Daten ein eventuell vorliegender Zusatznutzen nicht quantifiziert werden.

Die AkdÄ empfiehlt eine erneute Einreichung aller vorhandenen Daten in geeigneter Form und mit adäquater Operationalisierung und statistischer Analyse der Inzidenzen der Nebenwirkungen.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des ES-SCLC ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Die AkdÄ rät zu einer Befristung des Beschlusses von längstens 2 Jahren.

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG: Fachinformation "Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: September 2019.
2. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A et al.: First-Line Atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2220-2229.
3. Hall KH, Liu Y, Jiang C, Harvey RD: New and worsening long-term immune-related adverse events with PD-1/PD-L1 pathway agents in patients with cancer. Pharmacotherapy 2019: Epub ahead of print.
4. https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/79/NCT02763579/Prot_SAP_000.pdf. Letzter Zugriff: 22. Januar 2020.