

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

23. April 2019

**Gemeinsame Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Atezolizumab
(Urothelkarzinom, erneute Nutzenbewertung §13)**

veröffentlicht am 1. April 2019

Vorgangsnummer 2019-01-01-D-419

IQWiG Bericht Nr. 743

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab (Tecentriq®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Atezolizumab in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, wurde durch eine Zulassungseinschränkung der EU-Kommission vom 1. Juni 2018 induziert. Basierend auf Zwischenergebnissen der Studie IMvigor130 wurde die Zulassung von Atezolizumab auf Patienten mit PD-L1 positiven Tumoren und mit einer PD-L1 Expression $\geq 5\%$ auf den Immunzellen (IC-Score) beschränkt.

Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Erstlinie, Cisplatin-ungeeignet	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Das Verfahren zu Atezolizumab wird zeitgleich zum Verfahren zu Pembrolizumab mit einer ähnlichen Zulassungseinschränkung durchgeführt.

Unsere Anmerkungen sind:

- Diese Neubewertung von Atezolizumab ist inhaltlich wenig sinnvoll, solange die Daten aus der relevanten Phase-III-Studie zum Vergleich von Atezolizumab versus Carboplatin/Gemcitabin nicht vorliegen.
- Für die Nutzenbewertung werden die Daten von 32 Patienten mit fortgeschrittenem / metastasierten Urothelkarzinom und einem IC-Score $\geq 5\%$ aus der einarmigen Zulassungsstudie ausgewertet. Die mediane Überlebenszeit ist etwas länger als der historische Vergleich mit Studien zu Carboplatin/Gemcitabin als Erstlinientherapie. Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist niedriger.
- Der Wert der PD-L1 Bestimmung als entscheidender Parameter für die Behandlungsindikation an sich und der jetzt festgelegte Grenzwert sind auf der Basis der vorliegenden Daten nicht beurteilbar.

Atezolizumab ist derzeit eine Option bei Patienten mit hoher PD-L1 Expression in einem validierten Testverfahren, wenn eine Cisplatin-haltige Chemotherapie in der Erstlinie nicht indiziert ist.

2. Einleitung

Die große Mehrzahl der fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinome hat ihren Ursprung in der Harnblase. Das Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. In Deutschland erkranken jährlich etwa 30.000 Menschen neu an Harnblasenkrebs, wobei ca. drei Viertel aller Neuerkrankungen auf Männer entfällt. Damit ist der Harnblasenkrebs der vierthäufigste Tumor des Mannes und der neunthäufigste der Frau [1, 2]. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter in Deutschland beträgt für Frauen 75, für Männer 73 Jahre. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 79% (Männer) bzw. 73% (Frauen).

3. Stand des Wissens

Bei fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung ist eine medikamentöse Tumorthherapie indiziert. Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Komorbidität, Therapieziel und Verfügbarkeit

wirksamer Arzneimittel [2, 3].

Standard in der Erstlinie ist eine Cisplatin-haltige Chemotherapie. Wenn eine Therapie mit Cisplatin nicht möglich ist, kann dieses durch Carboplatin ersetzt werden, was jedoch eine deutliche Effektivitätseinbuße bedeutet [4, 5, 6]. Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und einer Kreatininclearance zwischen 40 und 60 ml/min ist es durchaus möglich, Cisplatin in geteilter Dosis z.B. über 5 Tage oder wöchentlich zu geben.

Eine neue Option ist die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Atezolizumab wurde im September 2017 von der EMA zugelassen. Grundlagen für die Zulassung in der Erstlinientherapie waren die Daten der nicht-randomisierten Studie IMvigor210 [7].

Im Frühjahr 2018 wurden den Zulassungsbehörden Informationen aus der randomisierten Studie IMvigor 130 vorgelegt, nach denen Patienten im Atezolizumab-Arm eine kürzere Überlebenszeit als Patienten im Carboplatin/Gemcitabin-Arm haben, wenn der Anteil IC-Score <5% beträgt. Die Klassifikation der PD-L1-Expression ist in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Klassifikation der PD-L1-Expression auf Immunzellen

Klassifikation	% positive Immunzellen
IC0	<1
IC1	≥1
IC2	≥5
IC3	≥10

Die Ergebnisse der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinom finden sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen / metastasierten Urothelkarzinoms

Studie	Indikation	Subgruppe	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴
Balar, 2017 IMvigor 210 [7] Dossier Roche	Erstlinie, Cisplatin ungeeignet,	-	Atezolizumab	119	23,5 ⁵	3,8	16,3
Dossier Roche	Erstlinie, Cisplatin-ungeeignet	IC2/3	Atezolizumab	32	28,1	4,1	12,3
O'Donnell, 2017 KEYNOTE 052 [8]	Erstlinie, Cisplatin ungeeignet,	-	Pembrolizumab	370	29	2,3	11,0
Bajar, 2017 [9] Dossier MSD	Erstlinie, Cisplatin-ungeeignet	CPS ≥10	Pembrolizumab	110	47,3	4,9	18,5

¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - Progressionsfreies Überleben in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben in Monaten; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Für nicht-vorbehandelte, Cisplatin-ungeeignete Patienten wurde vom G-BA eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In Deutschland wird gemäß

Leitlinienempfehlung in der Regel die Kombination aus Gemcitabin und Carboplatin verabreicht. Alternativ kommen eine Monochemotherapie (z.B. Gemcitabin) oder Best Supportive Care in Betracht.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die nicht-randomisierte, offene Phase II-Studie IMvigor210. An der Studie waren 3 deutsche Zentren beteiligt. Primärer Endpunkt war die Ansprechrate. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].

Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Ergebnisse von IMvigor210 mit den Ergebnissen von 4 historischen Studien, bei denen Carboplatin/Gemcitabin als Chemotherapie eingesetzt wurde. Daten zur Wirksamkeit der Chemotherapie bei Patienten mit Urothelkarzinom und einem IC-Score $\geq 5\%$ liegen nicht vor.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom. In der Zulassungsstudie lag die mittlere Überlebenszeit bei 16,3 Monaten, deutlich länger als im historischen Vergleich mit Carboplatin / Gemcitabin.

Bei Patienten mit einem IC-Score $\geq 5\%$ lag die mediane Überlebenszeit bei 12,3 Monaten.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die Ansprechrate war primärer Endpunkt von IMvigor210. Die Remissionsrate lag beim letzten Datenschnitt vom 17. 6. 2017 bei 23,5% im Gesamtkollektiv, bei 28,1% in der Gruppe der Patienten mit hoher PD-L1-Expression. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 3,8 bzw. 4,1 Monaten.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie IMvigor210 nicht erhoben.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 53,8% der Patienten im gesamten Patientenkollektiv, bei 59,4% der Patienten mit hoher PD-L1-Expression auf. 9,2 bzw. 12,5% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Dieses Verfahren wurde aufgrund einer Einschränkung der EMA-Zulassung auf Patienten mit Urothelkarzinom und einem IC-Score $\geq 5\%$ induziert. Damit reduziert sich das Kollektiv der Zulassungsstudie von 119 auf 32 Patienten.

Der historische Vergleich des Gesamtkollektivs mit 119 Patienten aus der einarmigen Zulassungsstudie mit 4 Studien zur Chemotherapie mit Carboplatin/Gemcitabin zeigt numerisch eine längere mediane Überlebenszeit.

Daten randomisierten Studien liegen bisher nicht vor. Insbesondere liegen auch keine Daten aus der randomisierten Phase-III-Studie IMvigor130 vor, die zur Änderung der Zulassung führte. Ohne diese Daten ist eine Nutzenbewertung nicht sinnvoll durchführbar.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. de Wit M et al.: Blasenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/blasenkarzinom>
3. AWMF S3 Leitlinie: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, 2016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-038OL.html>
4. De Santis M et al.: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol 30:191-199, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.37.3571
5. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ et al.: Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 25 Suppl 3:iii40-48, 2014. DOI:10.1093/annonc/mdu223
6. Witjes AJ, Lebet T, Comperat EM et al.: Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Euro Urol 71:462-475, 2017. DOI:10.1016/j.eururo.2016.06.020
7. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE et al., Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 389:67-76, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2
8. O'Donnell PH, Grivas P, Balar AV et a., Biomarker findings and mature clinical results from KEYNOTE-052: First-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). J Clin Oncol (Suppl) 35:4502, 2017. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4502
9. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH et al: First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 18:1483-1892, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena) und Prof. Dr. Maike de Wit (Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Berlin) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Urologie



Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm
Mitglied des Vorstands

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand