

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



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

**Pembrolizumab
(neues Anwendungsgebiet:
Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich,
PD-L1-Expression \geq 1%, Erstlinie,
Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil
(5-FU)-Chemotherapie)**

Berlin, den 23. März 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: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, PD-L1-Expression \geq 1%, Erstlinie, Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 889,

Auftrag: A19-101, Version 1.0, Stand: 27.02.2020:

https://www.iqwig.de/download/A19-101_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2019-12-01-D-508:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/513/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	6
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie	6
Bewertung der AkdÄ: ZVT	6
Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte	6
Bewertung der AkdÄ: vorgelegte Evidenz	7
Ergebnisse: Nutzen	7
Mortalität und Morbidität	7
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	9
Subgruppenanalysen	10
Morbidität: Symptomatik	10
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	11
Bewertung der AkdÄ: Nutzen	11
Ergebnisse: Schaden	12
Subgruppenanalyse	13
Bewertung der AkdÄ: Schaden	13
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	14
Fazit	14
Literaturverzeichnis	15

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Unter Kopf-Hals-Tumoren werden verschiedene Karzinome zusammengefasst, die im Bereich des Kopfs und des Halses auftreten. Dazu zählen bösartige Tumoren der Mundhöhle (einschließlich Lippen, Gaumen, Zunge und Speicheldrüsen), des Rachens, der Nase (einschließlich Nasennebenhöhlen), des Kehlkopfs und des äußeren Halses. Sie sind die sechsthäufigsten bösartigen Tumoren weltweit und machen etwa 6 % aller Krebserkrankungen sowie 1–2 % aller krebsbedingten Todesfälle aus (1). Im Jahr 2014 wurden in Deutschland etwa 12.100 Neuerkrankungen mit bösartigen Kopf-Hals-Tumoren bei Männern und 4200 bei Frauen registriert. Ende 2014 litten etwa 53.000 Patienten an Kopf-Hals-Tumoren, die in den vorausgegangenen fünf Jahren erstmalig diagnostiziert worden waren. Kopf-Hals-Tumoren waren 2014 die Todesursache bei etwa 5400 Männern und 1500 Frauen (2). Die meisten bösartigen Tumoren in der Kopf-Hals-Region sind Plattenepithelkarzinome (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, HNSCC), wohingegen Adenokarzinome und Sarkome seltener sind (1). Trotz Fortschritten in der Diagnostik und Behandlung von HNSCC entwickelt sich bei mehr als 65 % der Patienten eine rezidierte oder metastasierte Erkrankung (oder beides) (3).

Der humanisierte monoklonale (IgG4/Kappa-Isotyp) Antikörper Pembrolizumab hemmt durch die Bindung an den Programmed-Death-1-Rezeptor (PD-1) die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2. PD-1 ist ein inhibitorischer Rezeptor auf T-Lymphozyten. Die Bindung an seinen Liganden PD-L1 bedingt eine Inaktivierung der T-Zellen, die ihre zytotoxische Wirkung nicht entfalten können. PD-L1 wird in vielen Geweben exprimiert. Die physiologische Aufgabe des PD-1-Signalweges ist es, eine dauerhafte T-Zell-Aktivierung und damit eine überschießende Immunreaktion zu verhindern. Der PD-1-Rezeptor fungiert als negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, da die Bindung an seine Liganden die T-Zell-Proliferation sowie die Zytokinsekretion und damit die Immunantwort hemmt. Er wird auf CD4⁺- und CD8⁺-T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und NK-Zellen exprimiert. Das Immunsystem des gesunden Organismus beugt Tumorzellwachstum durch Aktivierung von T-Zellen vor: Die Tumorzellen setzen Proteine frei, die durch Antigen-präsentierende Zellen oder dendritische Zellen als körperfremd erkannt, prozessiert und an die Zelloberfläche präsentiert werden. Dadurch wird die Proliferation verschiedener Subtypen von T-Zellen induziert, die dieses Antigen ebenfalls als fremd erkennen. Entsprechende zytotoxische T-Zellen wandern in den Tumor ein und zerstören die Tumorzellen, während regulatorische oder Suppressor-T-Zellen an den Immuncheckpoints durch einen negativen Feedback-Mechanismus eine überschießende T-Zell-Aktivierung verhindern (3).

Auch solide und hämatologische Tumoren exprimieren PD-L1 (z. B. Melanome, nichtkleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC), Urothelkarzinome, Kopf-Hals-Tumoren). Bei diesen Tumoren aktivieren tumorinfiltrierende Lymphozyten den PD-1-Signalweg. Dadurch wird eine sekundäre T-Zell-Anergie mit reduzierter Prozessierung von

Tumorantigenen durch Antigen-präsentierende Zellen induziert. Auf diese Weise kann unter Umständen eine zelluläre, gegen den Tumor gerichtete Immunantwort gehemmt werden. Pembrolizumab hemmt diesen negativen Regulationsweg und fördert dadurch die wirksame zytotoxische T-Zell-Reaktion als Antwort auf die Präsentation von Tumorantigenen. Mehr als 29 % der HPV-negativen und rund 70 % der HPV-positiven HNSCC-Tumorzellen exprimieren PD-L1 (4-6).

Die Bestimmung der PD-L1-Expression im Tumorgewebe ist als ein prädiktiver Biomarker für bestimmte immunonkologische Behandlungen etabliert. Die Auswertung dieser Bestimmung erfolgt nach verschiedenen Algorithmen: Während mit dem TPS ausschließlich die Expression von PD-L1 auf Tumorzellen bewertet wird, berücksichtigt CPS neben der Expression von PD-L1 auf Tumorzellen auch die Expression in den Tumor infiltrierenden Immunzellen.

Pembrolizumab ist u. a. zugelassen:

- als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten oder nicht resezierbaren rezidierten HNSCC bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1);
- als Monotherapie zur Behandlung des rezidierten oder metastasierten HNSCC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen (7).

In der vorliegenden Stellungnahme soll der Zusatznutzen von Pembrolizumab in der folgenden Indikation beurteilt werden: Erstlinienbehandlung des HNSCC bei Erwachsenen mit PD-L1-Expression \geq 1 %, in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 12; Dossier pU, Modul 4B, S. 36–40]

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinienbehandlung des metastasierten oder nicht resezierbaren rezidivierten Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) ^{b,c}	<p>Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU</p> <p>oder</p> <p>Radiochemotherapie mit Cisplatin \pm 5-FU (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem HNSCC)</p> <p>oder</p> <p>Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionstherapie mit anschließender Strahlentherapie/ Radiochemotherapie (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem HNSCC)</p>
<p>a: 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.</p> <p>b: in Kombination mit Carboplatin + 5-Fluorouracil (5-FU) oder Cisplatin + 5-FU</p> <p>c: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass in dieser Patientengruppe eine Intervention mit kurativer Zielsetzung Ausnahmefälle darstellt und daher nicht mehr angezeigt ist. Der G-BA geht zudem davon aus, dass ausschließlich Patienten, deren Krankheitsprogression frühestens sechs Monate nach Abschluss einer vorherigen kurativ intendierten Therapie auftrat, für eine platinhaltige Therapie infrage kommen.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; 5-FU: 5-Fluorouracil; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>	

Bewertung der AkdÄ: ZVT

Die Festlegung der ZVT durch den G-BA sowie die Umsetzung der ZVT durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) sind aus Sicht der AkdÄ adäquat.

Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Studie KEYNOTE 048 vor. KEYNOTE 048 ist eine noch laufende multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, in die Erwachsene mit metastasiertem oder nicht resezierbarem rezidiviertem HNSCC eingeschlossen wurden, deren Erkrankung durch lokale Therapien nicht mehr kurativ behandelt werden konnte. Die Patienten durften keine vorangegangene systemische Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhalten haben. Eine systemische kurativ intendierte Therapie, die mehr als sechs Monate vor Einwilligung in die Studie als Teil einer Kombinationstherapie für das lokal fortgeschrittene Stadium abgeschlossen wurde, war erlaubt. Die Tumorprogression durfte frühestens sechs Monate nach Abschluss einer vorherigen Therapie mit kurativem Ansatz eines lokal fortgeschrittenen Tumors aufgetreten sein. Vorangegangene kurativ intendierte

systemische Therapien mussten bei Studienbeginn seit mindestens sechs Monaten beendet sein (8). [IQWiG-Dossierbewertung, S. 13–28; Dossier pU, Modul 4B, S. 84–96; IQWiG Dossierbewertung, S. 29–32; Dossier pU, Modul 4B, S. 46–59]

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expression (\geq 50 % vs. $<$ 50 %), HPV-Status für Oropharynxkarzinome (positiv vs. negativ; Patienten mit nicht-oropharyngealen Tumoren wurden als HPV-negativ betrachtet) und ECOG-PS (0 vs. 1) auf drei Behandlungsarme: Pembrolizumab-Monotherapie, Pembrolizumab + Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin und 5-FU) oder Cetuximab + Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin und 5-FU). Weder die Patienten noch die Ärzte waren verblindet. Die Behandlung erfolgte bis Krankheitsprogression, intolerabler Toxizität, Entscheidung des Arztes bzw. Patienten oder für maximal 35 Zyklen. Primäre Endpunkte der Studie waren das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das Gesamtüberleben (OS). Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die objektive Ansprechrate (ORR), der Anteil der Patienten ohne Progression zu Monat 6 und 12, die Änderung des Gesundheitszustands sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind zwei Studienarme: Pembrolizumab + Chemotherapie mit 281 Patienten und Cetuximab + Chemotherapie mit 300 Patienten. Hiervon ist die Teilpopulation der Patienten relevant, bei denen ein PD-L1-exprimierender Tumor mit CPS \geq 1 vorlag: 242 im Pembrolizumab + Chemotherapie-Arm bzw. 235 im Cetuximab + Chemotherapie-Arm (ITT-Auswertung); in den Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UE) 237 vs. 245 Patienten. Für die Nutzenbewertung wird der finale Datenschnitt der Studie KEYNOTE 048 (Datenschnitt: 25.02.2019) herangezogen.

Bewertung der AkdÄ: vorgelegte Evidenz

Aus Sicht der AkdÄ ist die KEYNOTE-048-Studie als Datenbasis für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie geeignet. Die AkdÄ weist allerdings darauf hin, dass nur Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 eingeschlossen wurden – wie dies vom pU auch in der Produktinformation zu Keytruda® angegeben ist – und damit die Verzerrung im Sinne einer positiven Selektion besteht, die mit besserer Verträglichkeit der Therapie einhergehen könnte. Zudem müssen die bis dato vorliegenden relativ kurzen Beobachtungszeiten berücksichtigt werden sowie auch die Tatsache, dass es sich um eine noch laufende Studie handelt, deren abschließende Bewertung erst nach Abschluss möglich sein wird.

Ergebnisse: Nutzen

Mortalität und Morbidität

Die Ergebnisse zu den Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten, zu denen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vorliegen, sind in Tabelle 2 dargestellt. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 32–35; S. 37–42; Dossier pU, Modul 4B, S. 98–104; Dossier pU, Modul 4B, S. 105–181]

Tabelle 2: Ergebnisse zu Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a	Cetuximab + Chemotherapie ^a	Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a
	N Patienten mit Ereignis n (%)	N Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 % CI) ^b p-Wert ^c
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c	242 177 (73,1)	235 213 (90,6)	0,65 (0,53–0,80) < 0,001
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)			
Schlaflosigkeit	231 48 (20,8)	220 28 (12,7)	1,65 (1,03–2,65) 0,036
Dyspnoe	231 54 (23,4)	220 33 (15,0)	1,55 (1,00–2,40) 0,051

a: Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU
b: Falls nicht anders angegeben: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-PS, HPV-Status und PD-L1-Status. Ist die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, werden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-PS → HPV-Status → PD-L1-Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum \geq 5 beträgt.
c: p-Wert: Wald-Test
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; n: Patienten mit Ereignis

Als Morbiditätseindpunkte reicht der pU ein: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod; Krankheitssymptomatik erhoben mit EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-H&N35-Symptomskalen sowie Gesundheitszustand erhoben mit der Visuellen Analogskala der European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D VAS).

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio (HR) 0,68; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,56–0,82; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab + Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten im Pembrolizumab-Arm bei 7,9 Monaten und bei Patienten im Cetuximab-Arm bei 6,9 Monaten.

Die Patientenrelevanz begründet der pU damit, dass bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Krebserkrankungen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung darstellen, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können. Aufgrund des aggressiv progredienten Charakters der Erkrankung stelle schon das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Darüber hinaus stelle das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie für die Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen dar. Damit sei der Endpunkt in hohem Maße patientenrelevant. Zusätzlich spiele eine Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle, da die Symptome in dieser Krankheitssituation oft eine gravierende Belastung für Patienten darstellen.

Das IQWiG berücksichtigt diesen Endpunkt nicht. Aus seiner Sicht stehen geeignete Instrumente zur Verfügung, um körperliche und psychosoziale Belastungen mittels patientenrelevanter Endpunkte direkt zu erheben, wie dies in der Studie KEYNOTE 048 in

den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfolgt ist. Die in den Endpunkt ebenfalls eingehende Mortalität wurde mit dem Endpunkt Gesamtüberleben bereits berücksichtigt.

Zudem weist das IQWiG darauf hin, dass der Zeitpunkt bis zur Folgetherapie maßgeblich durch den Zeitpunkt des Therapieabbruchs der Studienbehandlung beeinflusst ist. Die meisten Patienten haben in der KEYNOTE-048-Studie die Behandlung aufgrund von radiologischer Krankheitsprogression (d. h. nicht wegen symptomatischer Progression) und UE abgebrochen. Die Erhebung der Progression beruht auf bildgebenden Verfahren und wird daher als nicht patientenrelevant betrachtet. Der Abbruch wegen UE wird im Rahmen der Nebenwirkungen als separater Endpunkt erfasst.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigte sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Schlaflosigkeit (HR 1,65; 95 % CI 1,03–2,65; $p = 0,036$) und Dyspnoe (HR 1,55; 95 % CI 1,00–2,40; $p = 0,051$) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Chemotherapie. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a N = 182		Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 170		Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a MD (95 % CI) p-Wert ^b
	Baseline-Wert MW (SD)	Wert in Woche 9 MW (SE)	Baseline-Wert MW (SD)	Wert in Woche 9 MW (SE)	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c	68 (19,6)	72,9 (16,9)	67,1 (19,6)	72,9 (15,9)	0,20 (-3,30; 3,70) 0,910

a: Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU

b: Effekt, CI und p-Wert: eigene Berechnung des IQWiG (t-Test)

c: Höhere Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für Intervention.

CI: Konfidenzintervall; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde anhand der fünf Funktionsskalen und der Globale Gesundheitsstatus anhand des EORTC QLQ-C30 Fragenbogens evaluiert. Der pU reichte Analysen der Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte (Hauptanalyse zur Ableitung des Zusatznutzens) ein sowie eine deskriptive Übersicht der einzelnen Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus (Nebenanalyse).

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich in keiner der Funktionsskalen oder dem globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein statistisch

signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber Cetuximab + Chemotherapie. [Dossier pU, Modul 4B, S. 182–199]

Subgruppenanalysen

Die In der Studie waren Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und PD-L1-Status, Region, Raucherstatus, HPV-Status und Krankheitsstatus a priori definiert (9). Die statistisch signifikanten Ergebnisse sind nachfolgend dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 44–50; Dossier pU, Modul 4B, S. 236–244; S. 247–262]

Morbidität: Symptomatik

(EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)

Für den Endpunkt „Erschöpfung“ zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt „Erschöpfung“. Für Frauen zeigt sich im Endpunkt „Erschöpfung“ ein statistisch signifikanter Unterschied *zuungunsten* von Pembrolizumab + Chemotherapie.

Für Patienten mit metastasiertem Krankheitsstatus zeigt sich für den Endpunkt „Schmerzen“ ein statistisch signifikanter Unterschied *zuungunsten* von Pembrolizumab + Chemotherapie. Für Patienten mit rezidiertem Krankheitsstatus zeigt sich für den Endpunkt „Erschöpfung“ hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied *zugunsten* von Pembrolizumab + Chemotherapie. Der Effekt bei diesen nicht schwerwiegenden/nicht schweren Symptomen wird vom IQWiG als nicht mehr als geringfügig eingestuft.

Für das Symptom „Mundtrockenheit“ ergibt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Raucherstatus anhand der Subgruppen: nie, ehemals und aktiv. Für Patienten, die ehemals Raucher waren oder nie geraucht haben, zeigt sich für den Endpunkt „Mundtrockenheit“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Chemotherapie. Der Effekt bei diesen nicht schwerwiegenden/nicht schweren Symptomen wird vom IQWiG als nicht mehr als geringfügig eingestuft. Für Patienten, die aktiv rauchen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Endpunkt „Mundtrockenheit“.

Für den Endpunkt „klebriger Speichel“ findet sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status erhoben mittels TPS. Dies spiegelt sich allerdings nicht in den Ergebnissen zum zweiten untersuchten Merkmal zum PD-L1-Status (CPS $<$ 20 vs. CPS \geq 20) wider, zu dem sich keine Effektmodifikation zeigt. Da es im vorliegenden Anwendungsgebiet unklar sei, ob TPS oder CPS die zu bevorzugende Auswertung des Biomarkers PD-L1 sei und inwiefern die jeweiligen Trennwerte der beiden untersuchten Merkmale TPS und CPS miteinander korrelieren, betrachtet das IQWiG die beobachtete Effektmodifikation nicht weiter.

Für Männer zeigt sich für den Endpunkt „Krankheitsgefühl“ kein statistisch signifikanter Unterschied. Für Frauen zeigt sich im Endpunkt „Krankheitsgefühl“ ein statistisch signifikanter Unterschied *zuungunsten* von Pembrolizumab + Chemotherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)

Für Patienten $<$ 65 Jahre zeigt sich für den Endpunkt „körperliche Funktion“ ein statistisch signifikanter Unterschied *zuungunsten* von Pembrolizumab + Chemotherapie. Für

Patienten \geq 65 Jahre zeigt sich für den Endpunkt „körperliche Funktion“ kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für Männer zeigt sich für den Endpunkt „kognitive Funktion“ kein statistisch signifikanter Unterschied. Für Frauen zeigt sich für den Endpunkt „kognitive Funktion“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Chemotherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-H&N35 Funktionsskalen)

Für Patienten $<$ 65 Jahre zeigt sich für den Endpunkt „Probleme in der Öffentlichkeit zu essen“ ein statistisch signifikanter Unterschied *zuungunsten* von Pembrolizumab + Chemotherapie. Für Patienten \geq 65 Jahre zeigt sich für den Endpunkt „Probleme in der Öffentlichkeit zu essen“ kein statistisch signifikanter Unterschied.

Der pU zieht daher für keinen Endpunkt die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen zur Ableitung eines Zusatznutzens heran und begründet dies mit der Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, sodass nur von scheinbaren Effektmodifikationen als Folge eines falsch positiven Interaktionstests auszugehen sei.

Bewertung der AkdÄ: Nutzen

Die AkdÄ stimmt dem Vorgehen des IQWiG zu, den Endpunkt zur Morbidität – Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod – nicht einzuschließen. Die Begründung des IQWiG hierfür ist aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar.

Aus Sicht der AkdÄ sind die für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ für die Symptomskalen „Schlaflosigkeit“ und „Dyspnoe“ (EORTC QLQ-C30) gezeigten, statistisch signifikanten Nachteile *zuungunsten* von Pembrolizumab + Chemotherapie durchaus patientenrelevant. Bei einem besseren Tumoransprechen wäre klinisch auch bezüglich dieser Symptomatik eine Verbesserung zu erwarten. Daher muss dieser Endpunkt aus Sicht der AkdÄ nach Ablauf der Studie besonders evaluiert werden.

Zudem weist die AkdÄ darauf hin, dass die Zuordnung der Schlaflosigkeit als nicht schwerwiegendes/nicht schweres Symptom nicht zutreffend ist. Etwa zwei Drittel aller Patienten mit einer Krebserkrankung leiden unter krankheitsbedingten Schlafstörungen, die die Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität wesentlich beeinflussen. Schlaflosigkeit kann für die Patienten sehr belastend sein und zu Erschöpfung, Antriebslosigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Stimmungsschwankungen sowie zu körperlichen, sozialen und auch beruflichen Beeinträchtigungen führen. Damit ist eine Verschlechterung der Schlaflosigkeit durchaus patientenrelevant.

Die AkdÄ möchte auch darauf hinweisen, dass die Aussagekraft der PD-L1-Expression als prädiktiver Biomarker durchaus kritisch diskutiert wird und je nach Auswertung (TPS vs. CPS) differieren kann (3). Die Auswertung der PD-L1-Expression unter Berücksichtigung der tumorinfiltrierenden Immunzellen zusätzlich zur Expression in den Tumorzellen (CPS) erhöhte in manchen Studien die Wahrscheinlichkeit für einen klinischen Nutzen von Pembrolizumab. In anderen Studien war die PD-L1-Expression nur auf Tumorzellen (TPS) eher mit einem größeren klinischen Nutzen assoziiert. Auch sind aber

Unterschiede in den festgelegten Grenzwerten, Antikörper-Assays, Immunzell-Expression, Zeitpunkt der Testung und Heterogenität der Erkrankungen zu berücksichtigen (3).

Ergebnisse: Schaden

Die Ergebnisse zu den Schadensendpunkten sind in Tabelle 4 dargestellt. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 35–36; S. 42–43; Dossier pU, Modul 4B, S. 200–235]

Tabelle 4: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a N = 237	Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 245	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie
	n (%)	n (%)	HR (95 % CI) ^b p-Wert ^c
SUE	150 (63,3)	121 (49,4)	1,39 (1,09–1,77) ^d 0,007
schwere UE (Grad \geq 3 CTCAE)	203 (85,7)	203 (82,9)	1,03 (0,85–1,26) ^d 0,744
Therapieabbruch wegen UE	82 (34,6)	67 (27,3)	1,24 (0,90–1,71) ^d 0,196
Immunvermittelte SUE	12 (5,1)	10 (4,1)	1,20 (0,52–2,78) ^d 0,671
Immunvermittelte schwere UE (Grad \geq 3 CTCAE)	14 (5,9)	27 (11,0)	0,44 (0,23–0,86) ^d 0,015
Paronychie (PT)	0 (0)	30 (12,2)	RR: 0,02 (0,00–0,28) < 0,001 ^e
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)*	7 (3,0)	24 (9,8)	0,26 (0,11–0,61) ^d 0,002
Anämie (PT)*	57 (24,1)	36 (14,7)	RR: 1,64 (1,12–2,39) ^e 0,010
Stomatitis (PT)*	20 (8,4)	9 (3,7)	RR: 2,30 (1,07–4,94) 0,028 ^e
Schleimhautentzündung (PT)*	25 (10,5)	13 (5,3)	RR: 1,99 (1,04–3,79) 0,034 ^e
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums + Mediastinums (SOC)*	35 (14,8)	18 (7,3)	1,91 (1,08–3,38) ^d 0,027

a: Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU

b: Falls nicht anders angegeben: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-PS, HPV-Status und PD-L1-Status. Ist die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, werden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-PS HPV-Status PD-L1-Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum \geq 5 beträgt.

c: p-Wert: Wald-Test

d: HR und 95 % CI: Cox-Proportional-Hazard-Modell

e: eigene Berechnung des IQWiG von Effekt, CI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test; CSZ-Methode)

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a N = 237	Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 245	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie
	n (%)	n (%)	HR (95 % CI) ^b p-Wert ^c

*schwere UE Grad \geq 3 CTCAE;

CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; n: Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse

Subgruppenanalyse

Die Subgruppenanalysen ergaben eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status erhoben mittels TPS für den Endpunkt immunvermittelte schwere UE (Grad \geq 3 CTCAE). Da sich dies allerdings nicht in den Ergebnissen des zweiten untersuchten Merkmals zum PD-L1-Status (CPS $<$ 20 vs. CPS \geq 20) widerspiegeln, zu dem sich keine Effektmodifikation zeigt, und zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet unklar sei, ob TPS oder CPS das zu bevorzugende Merkmal sei und inwiefern die jeweiligen Trennwerte miteinander korrelierten, betrachtet das IQWiG die beobachtete Effektmodifikation nicht weiter. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 50; Dossier pU, Modul 4B, S. 245–246, S. 263–265]

Bewertung der AkdÄ: Schaden

Der pU und das IQWiG beurteilen das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab + Chemotherapie als positiv, da sich mehrere Vorteile – wie u. a. signifikant weniger SUE – *zugunsten* von Pembrolizumab + Chemotherapie gezeigt haben. Aus Sicht der AkdÄ sind hierbei auch die immunvermittelten UE (irAE) zu berücksichtigen, die unter Pembrolizumab + Chemotherapie am häufigsten die Schilddrüse, die Lungen und die Haut betreffen (10). Zudem ist zu berücksichtigen, dass ein signifikanter Anteil der Patienten auch nach sechs Monaten Behandlung mit PD-1/PD-L1-Hemmern weiterhin klinisch signifikante irAE („late“ irAE) entwickeln. Damit kann das Risiko-Nutzen-Verhältnis der Anti-PD-1/PD-L1-Therapie in der Langzeitanwendung noch nicht abschließend bewertet werden (11).

Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren neigen deutlich mehr als andere Patientengruppen zur Aspiration (wegen ihrer Schluckprobleme und ihres häufig vorhandenen chronischen Alkoholabusus). Im klinischen Alltag kann eine Infektion der Lunge jedoch nicht sicher von einer immunvermittelten Entzündungsreaktion unterschieden werden, da die Lunge auf mikrobielle wie auch andere Schäden in ähnlicher Weise mit einer Entzündung reagiert. Die Inzidenz immunvermittelter SUE und immunvermittelter schwerer UE (Grad \geq 3 CTCAE) war zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Allerdings traten unter Pembrolizumab + Chemotherapie bei etwa gleicher Inzidenz von schwerer Pneumonie (15 vs. 20 Patienten) doppelt so häufig septische Verläufe auf (4 vs. 2). Pneumonitiden wurden bei 5 % (2 % davon schwer) unter Pembrolizumab + Chemotherapie und 1 % ($<$ 1 % davon schwer) im Vergleichsarm berichtet (9).

Für die Bewertung von irAE liegen aus Sicht der AkdÄ derzeit zu wenig Daten zu einem kleinen Kollektiv aus einer noch laufenden Studie mit kurzer Beobachtungszeit vor. Daher ist eine abschließende Bewertung nicht möglich.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Das IQWiG und der pU bewerten den Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie wie folgt: [IQWiG-Dossierbewertung, S. 60; Dossier pU, Modul 4B, S. 280–286]

Tabelle 5: Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie

Indikation	pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG
TextErstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierten Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) in Kombination mit Carboplatin + 5-FU oder mit Cisplatin + 5-FU	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^a
<p>a: In die Studie KEYNOTE 048 wurden nur Patienten mit ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit ECOG-PS \geq 2 übertragen werden können. Des Weiteren waren nur Patienten eingeschlossen, bei denen eine vorherige systemische Therapie mit kurativer Intention bei Studienbeginn seit \geq 6 Monaten abgeschlossen war und bei denen eine Progression erst \geq 6 Monate nach Beendigung einer kurativ intendierten Therapie aufgetreten war.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; 5-FU: 5-Fluorouracil; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>		

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht für Pembrolizumab für die Erstlinienbehandlung des metastasierten oder nicht resezierbaren rezidivierten HNSCC bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) in Kombination mit Chemotherapie ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Literaturverzeichnis

1. <https://oncologypro.esmo.org/Education-Library/Essentials-for-Clinicians/Head-Neck-Cancers/Chapter-1-Epidemiology-Risk-factors-and-Pathogenesis-of-Squamous-Cell-Tumours>. Letzter Zugriff: 9. März 2020.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2013/2014 – Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.); https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 9. März 2020). 11. Ausgabe; Berlin, Stand: 2017.
3. Chow LQM: Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 60-72.
4. Ran X, Yang K: Inhibitors of the PD-1/PD-L1 axis for the treatment of head and neck cancer: current status and future perspectives. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 2007-2014.
5. Yang B, Liu T, Qu Y et al.: Progresses and perspectives of Anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy in head and neck cancers. *Front Oncol* 2018; 8: 563.
6. Pai SI, Zandberg DP, Strome SE: The role of antagonists of the PD-1:PD-L1/PD-L2 axis in head and neck cancer treatment. *Oral Oncol* 2016; 61: 152-158.
7. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Keytruda® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: November 2019.
8. Burtness B, Harrington KJ, Greil R et al.: Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394: 1915-1928.
9. Burtness B, Harrington KJ, Greil R et al.: Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study (Supplement). *Lancet* 2019; 394: 1915-1928.
10. Baraibar I, Melero I, Ponz-Sarvisé M, Castanon E: Safety and tolerability of immune checkpoint inhibitors (PD-1 and PD-L1) in cancer. *Drug Saf* 2019; 42: 281-294.
11. 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* 2020; 40: 133-141.