

# **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,  
Monotherapie)**

Berlin, den 23. März 2020

[www.akdae.de](http://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, Monotherapie zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 888,

Auftrag: A19-100, Version 1.0, Stand: 27.02.2020:

[https://www.iqwig.de/download/A19-100\\_Pembrolizumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-100_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2019-12-01-D-501:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/512/>

## 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 .....	8
Mortalität und Morbidität .....	8
Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	9
Subgruppenanalysen .....	9
Bewertung der AkdÄ: Nutzen .....	10
Ergebnisse: Schaden .....	12
Subgruppenanalysen .....	13
Bewertung der AkdÄ: Schaden .....	13
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	14
Fazit .....	15
Literaturverzeichnis .....	16

## 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<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-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 (Tumor Proportion Score) ausschließlich die Expression von PD-L1 auf Tumorzellen bewertet wird, berücksichtigt CPS (Combined Positive Score) neben der Expression von PD-L1 auf Tumorzellen auch die Expression in den Tumor infiltrierenden Immunzellen (3).

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: als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des HNSCC bei Erwachsenen mit PD-L1-Expression  $\geq 1$  %.

## 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. 10; Dossier pU, Modul 4A, S. 39–40]

**Tabelle 1:** Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erstlinienbehandlung des metastasierten oder nicht resezierbaren rezidierten Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq 1$ ) <sup>b,c</sup>	<b>Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU</b> <i>oder</i> Radiochemotherapie mit Cisplatin $\pm$ 5-FU (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem HNSCC) <i>oder</i> Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionstherapie mit anschließender Strahlentherapie/Radiochemotherapie (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem HNSCC)

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.

b: als Monotherapie

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.

CPS: Combined Positive Score; 5-FU: 5-Fluorouracil; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

### 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 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 rezidiertem 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. 11–25; Dossier pU, Modul 4A, S. 87–98; IQWiG-Dossierbewertung, S. 26–29; Dossier pU, Modul 4A, S. 50–63]

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expression ( $\geq 50\%$  vs.  $< 50\%$ ), HPV-Status für Oropharynxkarzinome (positiv vs. negativ; Teilnehmer mit nicht oropharyngealen Tumoren wurden als HPV-negativ betrachtet) und ECOG-PS (0 vs. 1) auf drei Behandlungsarme: Pembrolizumab-Monotherapie (n = 301), Pembrolizumab + Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin und 5-FU) (n = 281) oder Cetuximab + Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin und 5-FU) (n = 300). 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 Ansprechrates (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-Monotherapie mit 301 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 (257 im Pembrolizumab-Arm bzw. 255 im Cetuximab + Chemotherapie-Arm). 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 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 eine 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 Mortalitätsendpunkten sind in Tabelle 2 dargestellt. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 30–35; Dossier pU, Modul 4A, S. 101–107, S. 107–187]

**Tabelle 2:** Ergebnisse zur Endpunktkategorie Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab N = 257  Patienten mit Ereignis n (%)	Cetuximab + Chemo- therapie <sup>a</sup> N = 255  Patienten mit Ereignis n (%)	Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemo- therapie <sup>a</sup>  HR (95 % CI) <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>
Gesamtüberleben	197 (76,7)	229 (89,8)	0,74 (0,61–0,90) 0,003

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  $\square$  HPV-Status  $\square$  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 Morbiditätsendpunkte 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 Krankheitssymptomatik zeigte sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (Hazard Ratio (HR) 0,56; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,37–0,83;  $p = 0,004$ ) sowie Verstopfung (HR 0,63; 95 % CI 0,41–0,97;  $p = 0,035$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab.

Die vom pU vorgelegten Analysen werden vom IQWiG grundsätzlich als relevant erachtet, aber jedoch in der vorliegenden Situation als nicht verwertbar eingestuft. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 56–58]

Zur Erfassung einer bestätigten Verschlechterung nach Studienbeginn wurden noch mindestens zwei weitere Erhebungen benötigt, um zunächst eine Verschlechterung und anschließend deren Bestätigung erfassen zu können. Es lagen jedoch bereits im frühen Studienverlauf hohe Progressionsraten vor, insbesondere im Interventionsarm. Die Erhebung erfolgte nur einmal pro Zyklus (à 3 Wochen), nach dem vierten Zyklus erfolgte die Erhebung nur noch jeden zweiten Zyklus. Wegen des auf die Progression folgenden Abbruchs der Erhebung wird es insbesondere im Interventionsarm immer unwahrscheinlicher, im fortschreitenden Studienverlauf eine bestätigte Verschlechterung beobachten zu können. Um Aussagen über die bestätigte Verschlechterung treffen zu können, wäre daher eine längere Nachbeobachtung notwendig.

Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand sind in Tabelle 3 zusammengefasst.



**Tabelle 3:** Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand

Endpunkt	Pembrolizumab N = 192		Cetuximab + Chemo- therapie <sup>a</sup> N = 185		Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemo- therapie <sup>a</sup>  MD (95 % CI) p-Wert <sup>b</sup>
	Baseline- Wert MW (SD)	Wert in Woche 9 MW (SE)	Baseline- Wert MW (SD)	Wert in Woche 9 MW (SE)	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>c</sup>	68 (18,5)	72,5 (18,4)	66,5 (19,9)	72 (16,8)	0,50 (-3,07; 4,07) 0,783

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. [Dossier pU, Modul 4A, S. 188–205] 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 gegenüber Cetuximab + Chemotherapie.

### Subgruppenanalysen

In der Studie waren Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und PD-L1-Status, Region, Raucherstatus, HPV-Status und Krankheitsstatus a priori definiert (9).

Für den Endpunkt OS liegen Effektmodifikationen durch die Merkmale PD-L1-Status (CPS < 20 vs. CPS  $\geq$  20) sowie Krankheitsstatus (metastasiert vs. rezidiert) vor. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 37–40; Dossier pU, Modul 4A, S. 258–285]. Für Patienten mit CPS < 20 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt OS, für Patienten mit CPS  $\geq$  20 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied *zugunsten* von Pembrolizumab. Dies spiegelte sich allerdings nicht in den Ergebnissen zum PD-L1-Status (TPS < 50 % vs. TPS  $\geq$  50 %) wider, zu dem sich keine Effektmodifikation zeigte. Das IQWiG berücksichtigt diese Effektmodifikation nicht, mit der Begründung, dass es unklar sei, ob CPS oder TPS das zu bevorzugende Merkmal sei und inwiefern die jeweiligen Trennwerte der beiden untersuchten Merkmale miteinander korrelierten.

Die Ergebnisse zur Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstatus sind in Tabelle 4 dargestellt. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 40]

**Tabelle 4:** Effektmodifikation für den Endpunkt OS durch das Merkmal Krankheitsstatus

Endpunkt Merkmal	Pembrolizumab  N Patienten mit Ereignis n (%)	Cetuximab + Chemo- therapie <sup>a</sup>  N Patienten mit Ereignis n (%)	Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemo- therapie <sup>a</sup>  HR (95 % CI) <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>
Gesamtüberleben Krankheitsstatus			
metastasiert	179 132 (73,7)	168 153 (91,1)	0,62 (0,49–0,79) < 0,001
rezidiert	75 64 (85,3)	84 74 (88,1)	1,04 (0,74–1,45) 0,835
Gesamt			Interaktion: 0,016
a: Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; n: Patienten mit Ereignis			

Für Erwachsene mit einem metastasierten HNSCC zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Für Patienten mit einem (nicht resezierbaren) rezidierten HNSCC zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Das IQWiG weist darauf hin, dass in den Kaplan-Meier-Kurven zum OS aller eingeschlossenen Patienten sich ein kreuzender Verlauf darstellte, für die Ergebnisse zum Subgruppenmerkmal Krankheitsstatus allerdings keine Kaplan-Meier-Kurven vorliegen. Aus Sicht des IQWiG ist es daher unklar, inwiefern das Merkmal Krankheitsstatus einen erklärenden Faktor für den Verlauf des OS in der Gesamtpopulation darstellt oder ob sich auch in den Subgruppen vergleichbare Verläufe wiederfinden. Damit bliebe ebenso unklar, ob die dargestellte HR tatsächlich den Effekt im gesamten Beobachtungszeitraum adäquat abbildet. Das Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten mit metastasierter Erkrankung sei demnach nicht quantifizierbar. Für Patienten mit einem (nicht resezierbaren) rezidierten HNSCC ergibt sich nach Bewertung des IQWiG kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 40, S. 91]

Der pU geht im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts OS durch den Faktor PD-L1-Status bzw. Krankheitsstatus als Folge eines falsch positiven Interaktionstests aus. Der pU zieht daher für keinen Endpunkt die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. [Dossier pU, Modul 4A, S. 270]

### Bewertung der AkdÄ: Nutzen

Die AkdÄ stimmt dem Vorgehen des IQWiG zu, die Endpunkte zur Morbidität – Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod; Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) – nicht zu berücksichtigen. Die Begründung des IQWiG hierfür ist

aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar. Die hohen Progressionsraten bereits im frühen Studienverlauf und der damit verbundene frühe Abbruch der Therapie und somit der Erhebung bedingen eine immer geringer werdende Wahrscheinlichkeit, eine bestätigte Veränderung beobachten zu können. Die erforderliche längere Nachbeobachtung liegt nicht vor.

Beim Endpunkt Gesundheitszustand liegen zwar Daten bis Woche 9 vor, jedoch sind die Ergebnisse nicht statistisch signifikant. Zudem erlauben sie keine Aussage über langfristige Effekte aufgrund schnell sinkender Rücklaufquoten. Somit ist insgesamt eine Beurteilung nicht möglich.

Bezüglich des kreuzenden Verlaufs der Kaplan-Meier-Kurven zum OS aller eingeschlossenen Patienten stimmt die AkdÄ dem IQWiG zu, dass möglicherweise die Therapie mit Pembrolizumab nur für Patienten ohne hohen Remissionsdruck von Vorteil sein könnte, weil sie länger bis zum Ansprechen braucht. Allerdings ist hier zu berücksichtigen, dass eine abschließende Bewertung bei noch laufender Studie nicht möglich ist.

Zudem sei auf den EPAR zu Pembrolizumab verwiesen (10), in dem sich der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittel-Agentur mit dieser Frage beschäftigt hat. Es handelt sich demnach um eine Beobachtung, die wiederholt bei gegen PD-1/PD-L1-Checkpoint-Inhibitoren gemacht wurde: Es zeigte sich eine schlechtere frühe Wirksamkeit von Pembrolizumab im Vergleich zur Standardbehandlung, wobei sich die Kaplan-Meier-Kurven um den 8. Monat kreuzen. Während sich diese Kreuzung in der ITT-Population und bei Patienten mit CPS  $\geq 1$  zeigte, war sie in der Gruppe CPS  $\geq 20$  weniger ausgeprägt. Nach dem Kreuzen der Kaplan-Meier-Kurven lag aber die Pembrolizumab-Kurve über der des Kontrollarms, wobei der langfristige Vorteil für die Patienten umso ausgeprägter war, je höher die PD-L1-Expression war. Die zwischen 0 und 6 Monaten erhobenen Daten begünstigen in der Regel scheinbar den Chemotherapie-Arm, am ausgeprägtesten war dies für die Patienten mit CPS  $\geq 1$ . In der Tat verstarben in den ersten sechs Monaten 73 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 54 im Chemotherapie-Arm; von diesen starben 52 vs. 27 aufgrund von Krankheitsprogression. Aus Sicht des CHMP bestätigten diese Daten einen frühen Nachteil der Pembrolizumab-Behandlung gegenüber der Chemotherapie. In Anbetracht der Ergebnisse, die aus spezifischen Analysen zur Untersuchung dieser Frage gewonnen wurden, geht das CHMP aber davon aus, dass diesbezüglich derzeit keine spezifische Empfehlung in die Produktinformation aufgenommen werden kann, da konsistente Daten aus verschiedenen Studien erforderlich wären, um diese Ergebnisse als robust und aussagekräftig einzustufen (10).

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 auf 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. Dabei sind aber auch Unterschiede in den festgelegten Grenzwerten, Antikörper-Assays, Expression auf

Immunzellen, Zeitpunkt der Testung und Heterogenität der Erkrankungen zu berücksichtigen (3).

## Ergebnisse: Schaden

Die Ergebnisse zu den Schadensendpunkten sind in Tabelle 5 dargestellt. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 35–37; Dossier pU, Modul 4A, S. 206–257]

**Tabelle 5:** Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden

Endpunkt	Pembrolizumab N = 256 n (%)	Cetuximab + Chemo- therapie <sup>a</sup> N = 245 N (%)	Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemo- therapie <sup>a</sup> HR (95 % CI) <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>
SUE	106 (41,4)	121 (49,4)	0,78 (0,60–1,02) <sup>d</sup> 0,067
schwere UE (Grad $\geq 3$ CTCAE)	140 (54,7)	203 (82,9)	0,41 (0,33–0,51) <sup>d</sup> < 0,001
Therapieabbruch wegen UE	30 (11,7)	67 (27,3)	0,39 (0,25–0,60) <sup>d</sup> < 0,001
Immunvermittelte SUE	18 (7,0)	10 (4,1)	1,66 (0,76–3,61) <sup>d</sup> 0,204
Immunvermittelte schwere UE (Grad $\geq 3$ CTCAE)	21 (8,2)	27 (11,0)	0,65 (0,36–1,16) <sup>d</sup> 0,142
Paronychie (PT)	1 (0,4)	30 (12,2)	RR: 0,03 (0,00–0,23) <sup>e</sup> < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewe- bes (SOC)*	10 (3,9)	24 (9,8)	0,37 (0,17–0,77) <sup>d</sup> 0,008
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)	21 (8,2)	44 (18,0)	0,44 (0,26–0,75) <sup>d</sup> 0,002
Asthenie (PT)	13 (5,1)	32 (13,1)	RR: 0,39 (0,21–0,72) <sup>e</sup> 0,002
Schwindel (PT)	12 (4,7)	29 (11,8)	RR: 0,40 (0,21–0,76) <sup>e</sup> 0,004
Erkrankungen des Blu- tes + des Lymphsystems (SOC)*	15 (5,9)	90 (36,7)	0,13 (0,08–0,23) <sup>d</sup> < 0,001
Anämie (PT)*	12 (4,7)	36 (14,7)	RR: 0,32 (0,17–0,60) <sup>e</sup> < 0,001
Erkrankungen des Gast- rointestinaltrakts (SOC)*	18 (7,0)	42 (17,1)	0,38 (0,22–0,67) <sup>d</sup> < 0,001

Endpunkt	Pembrolizumab N = 256 n (%)	Cetuximab + Chemo- therapie <sup>a</sup> N = 245 N (%)	Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemo- therapie <sup>a</sup> HR (95 % CI) <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>
Schleimhautentzündung (PT)*	4 (1,6)	13 (5,3)	RR: 0,29 (0,10–0,89) <sup>e</sup> 0,022
Untersuchungen (SOC)* <sup>f</sup>	26 (10,2)	55 (22,4)	0,42 (0,26–0,67) <sup>d</sup> < 0,001
Hypomagnesiämie (PT)*	0 (0)	10 (4,1)	RR: 0,05 (0,00–0,77) <sup>e</sup> 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums + Mediastinums (SOC)*	33 (12,9)	18 (7,3)	1,82 (1,02–3,24) <sup>d</sup> 0,042

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  $\square$  HPV-Status  $\square$  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)

f: Darin enthalten sind folgende PT mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: „Neutrophilenzahl erniedrigt“ und „Leukozytenzahl erniedrigt“.

\*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

## Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt schwere UE (Grad  $\geq 3$  CTCAE) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Allerdings ist der Effekt sowohl für Frauen als auch für Männer statistisch signifikant zugunsten von Pembrolizumab, sodass die Ergebnisse zu dieser Subgruppenanalyse vom IQWiG als nicht relevant angesehen werden.

[IQWiG-Dossierbewertung, S. 41; Dossier pU, Modul 4A, S. 285–289]

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region. Dabei zeigen sich sowohl für Patienten aus Nordamerika als auch für Patienten aus Europa statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab. Für Patienten aus dem Rest der Welt zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Da für die Nutzenbewertung die Region Europa relevant ist, betrachtet das IQWiG die Ergebnisse der anderen Regionen nicht weiter.

## Bewertung der AkdÄ: Schaden

Der pU und das IQWiG beurteilen das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab als positiv, da sich mehrere Vorteile – wie u. a. signifikant weniger schwere UE (Grad  $\geq 3$  CTCAE) und Therapieabbrüche wegen UE – zugunsten von Pembrolizumab gezeigt haben. Aus Sicht der AkdÄ sind hierbei aber auch die immunvermittelten UE (irAE) zu berücksichtigen, die unter Pembrolizumab am häufigsten die Schilddrüse, die Lunge und die Haut

betrafen (11). 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 (12).

Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren neigen deutlich mehr als andere Patientengruppen zur Aspiration (wegen ihrer Schluckprobleme und ihres häufig vorhandenen chronischen Alkoholabusus). In der klinischen Realität kann eine Infektion der Lunge nicht sicher von einer immunvermittelten Entzündungsreaktion unterschieden werden, da die Lunge auf mikrobielle, aber 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 bei etwa gleicher Inzidenz von schwerer Pneumonie (6 % vs. 7 %) doppelt so häufig septische Verläufe auf (2 % vs.  $< 1$  %). Pneumonitiden wurden bei 6 % (2 % davon schwer) unter Pembrolizumab und 1 % ( $< 1$  % davon schwer) im Vergleichsarm berichtet (9).

Für die Bewertung von irAE liegen aus Sicht der AkdÄ zudem 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 unterscheidet bei der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab zwischen zwei Patientengruppen: Patienten mit metastasiertem und Patienten mit rezidiertem Krankheitsstatus. Aufgrund der Effektmodifikation für den Endpunkt OS durch das Merkmal Krankheitsstatus ist der Zusatznutzen nur für Patienten mit rezidiertem Krankheitsstatus beträchtlich, während er für Patienten mit metastasiertem Krankheitsstatus als nicht quantifizierbar, aber mindestens beträchtlich, bewertet wird (Tabelle 6).

In der Studie waren Subgruppenanalysen u. a. nach Krankheitsstatus a priori definiert (9). Allerdings wurden die Patienten beim Studieneinschluss nicht dahingehend stratifiziert randomisiert und diese Unterscheidung wird deshalb in der Originalpublikation auch nicht thematisiert (8).

Im EPAR zu Pembrolizumab wird darauf hingewiesen, dass Subgruppenanalysen auf Anforderung des CHMP in drei Populationen durchgeführt wurden (10): CPS  $< 1$ , CPS  $< 20$  und CPS  $\geq 1$  bis  $< 20$ . Hierbei zeigte sich bereits die Effektmodifikation für OS durch das Merkmal Krankheitsstatus. Diese wurde aber bei der Indikationserweiterung in der vorliegenden Indikation vom CHMP nicht weiter berücksichtigt. Der pU weist darauf hin, dass für die Subgruppenanalysen keine stratifizierten Analysen erfolgten und die Konsistenz des Behandlungseffekts nur deskriptiv bewertet wurde (10). Es ist daher aus Sicht der AkdÄ fraglich, ob diese Analysen confirmatorisch für die Prüfung der statistischen Signifikanz geeignet sind, oder lediglich als hypothesengenerierend betrachtet werden sollten.



Die Präspezifikationen von Subgruppen beruhen auf biologischen, pathophysiologischen, pharmakologischen, klinischen oder sozialen Gründen. Für die Berücksichtigung einer Effektmodifikation, die sich aus dem statistisch signifikanten Ergebnis eines Interaktionstests ergeben hat, sollte auch eine nachvollziehbare Rationale vorliegen. Im vorliegenden Fall muss z. B. darauf hingewiesen werden, dass bei der Auswahl der Therapie im fortgeschrittenen Krankheitsstadium weder in nationalen noch in internationalen Leitlinien bezüglich des hier thematisierten Krankheitsstatus unterschieden wird (13-15). Dies ist aus Sicht der AkdÄ insbesondere zu berücksichtigen, weil die vorgelegten Daten aus einer noch laufenden Studie stammen, deren Patienten aus Ländern mit nicht nur anderem Gesundheitssystem, sondern auch anderer Kultur im Umgang mit Krankheit und Kranken rekrutiert wurden.

**Tabelle 6:** Zusatznutzen von Pembrolizumab

Indikation	Pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG
Erstlinienbehandlung des metastasierten oder nicht resezierbaren rezidierten Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq 1$ ) als Monotherapie	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mit metastasiertem Krankheitsstatus: <b>Anhaltspunkt</b> für einen <b>nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen</b> Zusatznutzen<sup>a</sup></li> <li>• mit rezidiertem Krankheitsstatus: <b>Anhaltspunkt</b> für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen<sup>a</sup></li> </ul>
<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 <math>\geq 2</math> übertragen werden können. Des Weiteren waren nur Patienten eingeschlossen, bei denen eine vorherige systemische Therapie mit kurativer Intention bei Studienbeginn seit <math>\geq 6</math> Monaten abgeschlossen war und bei denen eine Progression erst <math>\geq 6</math> 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</p>		

## Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht für Pembrolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten oder nicht resezierbaren rezidierten Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 1$ ) 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](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. 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.
5. 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.
6. 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.
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. European Medicines Agency (EMA): Keytruda® - Pembrolizumab: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (letzter Zugriff: 9. März 2020). Amsterdam, 17. Oktober 2019.
11. 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.
12. 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.
13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Diagnose, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-076OLI\\_S3\\_Larynxkarzinom\\_2019-11.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-076OLI_S3_Larynxkarzinom_2019-11.pdf) (letzter Zugriff: 9. März 2020). AWMF-Register-Nummer: 017-076OL. Langversion 1.1, Stand: November 2019.
14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mundhöhlenkarzinoms: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/007-100OLI\\_S3\\_Mundh%C3%B6hlenkarzinom\\_122012-122015-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-100OLI_S3_Mundh%C3%B6hlenkarzinom_122012-122015-abgelaufen.pdf) (letzter Zugriff: 9. März 2020). AWMF-Register-Nummer: 007-100OL. Langversion 2.0, Stand: Dezember 2012.
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - head and neck cancers: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/cancers.aspx#hnormal> (letzter Zugriff: 9. März 2020). Version 1.2020, Stand: 12. Februar 2020.