

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.12.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + 5-Fluorouracil (5-FU) oder Cisplatin + 5-FU im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ergibt sich die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie^a

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) ^c	<p>Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU</p> <p><i>oder</i></p> <p>Radiochemotherapie mit Cisplatin \pm 5-FU (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)</p> <p><i>oder</i></p> <p>Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)</p>
<p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</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 Patientinnen und Patienten, deren Krankheitsprogression frühestens 6 Monate nach Abschluss einer vorherigen kurativ intendierten Therapie auftrat, für eine platinhaltige Therapie infrage kommen [3].</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) benennt Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung durch den G-BA. Die Vergleichstherapie wird im Folgenden jeweils als Cetuximab + Chemotherapie bezeichnet, die Intervention mit Pembrolizumab + Carboplatin + 5-FU oder Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU jeweils als Pembrolizumab + Chemotherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Nutzenbewertung wird die Studie KEYNOTE 048 eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine noch laufende offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Studie.

In die Studie wurden Erwachsene mit metastasierendem oder mit nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region eingeschlossen, deren Erkrankung durch lokale Therapien nicht mehr kurativ behandelt werden konnte. Des Weiteren hatten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten für die rezidivierende oder metastasierende Erkrankung noch keine systemische Therapie erhalten und befanden sich daher in der Studie in Erstlinienbehandlung (für das fortgeschrittene Krankheitsstadium). Ein weiteres Einschlusskriterium war, dass eine Tumorprogression frühestens 6 Monate nach Abschluss einer vorherigen Therapie mit kurativem Ansatz gegen einen lokal fortgeschrittenen Tumor aufgetreten sein durfte. Zusätzlich mussten vorangegangene kurativ intendierte systemische Therapien (Therapien gegen einen lokal fortgeschrittenen Tumor) bei Studienbeginn seit ≥ 6 Monaten beendet sein.

Auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienarme wurden 281 (Pembrolizumab + Chemotherapie) bzw. 300 Patientinnen und Patienten (Cetuximab + Chemotherapie) randomisiert zugeteilt. Hiervon ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten relevant, bei denen ein PD-L1-exprimierender Tumor mit $\text{CPS} \geq 1$ vorlag (in der Intention-to-treat[ITT]-Auswertung 242 im Pembrolizumab + Chemotherapiearm bzw. 235 im Cetuximab + Chemotherapiearm, in den Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen [UEs] 237 im Pembrolizumab + Chemotherapiearm vs. 245 im Cetuximab + Chemotherapiearm).

Die Therapie erfolgte in der Studie KEYNOTE 048 weitestgehend gemäß Fachinformationen. Die Wirkstoffe Pembrolizumab bzw. Cetuximab konnten in der Studie für maximal 24 Monate gegeben werden, die Behandlung mit Carboplatin, Cisplatin sowie 5-FU erfolgte für maximal 6 Zyklen à 3 Wochen.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 048 waren das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das Gesamtüberleben. Unter patientenrelevanten sekundären Endpunkten wurden Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UEs erhoben.

Verzerrungspotential

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 048 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller Endpunkte als hoch eingestuft. Grund hierfür ist beim Endpunkt Gesamtüberleben, dass aufgrund der unterschiedlichen Versorgungsstandards in den verschiedenen Ländern der internationalen Studie möglicherweise im Vergleichsarm nicht alle Patientinnen und Patienten Zugang zu PD-L1-Therapien als Folgetherapie hatten. Damit ist der Vergleich der Behandlungsarme potenziell zugunsten des Pembrolizumab-Arms verzerrt. Für die Ergebnisse der Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC QLQ-Head & Neck 35 (QLQ-H&N35) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie aufgrund der unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS]) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie des hohen Anteils an nicht in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten als hoch bewertet. Für die Ergebnisse der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie aufgrund der unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Für alle Ergebnisse der Endpunktkategorie Nebenwirkungen beruht das hohe Verzerrungspotenzial darauf, dass unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen durch hohe Anteile an Therapieabbrüchern vorlagen, sowie auf der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (betrifft nicht alle Endpunkte zu Nebenwirkungen). Weiterhin liegen für bevorzugte Begriffe (PTs) keine Überlebenszeitanalysen vor und die unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen Kontroll- und Interventionsarm führen in den verwendeten Auswertungen (basierend auf der Anzahl an Patientinnen/Patienten mit mindestens 1 Ereignis) deshalb zusätzlich zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte regelhaft maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Endpunktspezifisch wird jedoch aufgrund der Größe des Effektes die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Erschöpfung

Für den Endpunkt Erschöpfung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht. Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Männer kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schlaflosigkeit

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt sich statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist der Effekt bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptom nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung sowie Diarrhö

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung sowie Diarrhö zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35)

Schmerzen

Für den Endpunkt Schmerzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Krankheitsstatus. Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten mit (nicht resezierbarer) rezidivierender Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist der Effekt bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptom nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Mundtrockenheit

Für den Endpunkt Mundtrockenheit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Raucherstatus. Für Patientinnen und Patienten, die ehemals oder nie geraucht haben, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist der Effekt bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptom nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diese Patientengruppe kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten, die aktiv rauchen, ergibt sich ebenfalls kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Krankheitsgefühl

Für den Endpunkt Krankheitsgefühl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht. Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Männer kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schluckprobleme, Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, klebriger Speichel sowie Husten

Für die Endpunkte Schluckprobleme, Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, klebriger Speichel sowie Husten zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mit der EQ-5D VAS erhoben. Die Auswertung erfolgte in der vorliegenden Nutzenbewertung als Änderung zu Woche 9 im Vergleich zum Studienbeginn. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus)**Körperliche Funktion*

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Patientinnen und Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Kognitive Funktion

Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht. Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Männer kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

*EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskalen)**Probleme in der Öffentlichkeit zu essen*

Für den Endpunkt Probleme in der Öffentlichkeit zu essen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Patientinnen und Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Probleme mit Sozialkontakten sowie verminderte Sexualität

Für die Endpunkte Probleme mit Sozialkontakten sowie verminderte Sexualität zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus

ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cetuximab + Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cetuximab + Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cetuximab + Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Paronychie

Für den Endpunkt Paronychie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie. Trotz des hohen Verzerrungspotenzials wird bei diesem Endpunkt auf eine Herabstufung der Ergebnissicherheit verzichtet. Daraus ergibt sich ein

Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Stomatitis (CTCAE-Grad ≥ 3), Schleimhautentzündung (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Stomatitis (CTCAE-Grad ≥ 3), Schleimhautentzündung (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Cetuximab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich – teilweise nur für Subgruppen – mehrere positive wie negative Effekte, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt bzw. Hinweis und mit unterschiedlichem Ausmaß.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich.

In der Endpunktkategorie der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zeigt sich für immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. erheblich. Hierbei ist zu beachten, dass es zwischen den beiden Endpunkten relevante Überlappungen hinsichtlich der eingehenden Ereignisse gibt. Ein weiterer positiver Effekt mit dem Ausmaß beträchtlich zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen.

Den positiven Effekten stehen in der Gesamtrate der SUEs und in mehreren schweren spezifischen UEs Anhaltspunkte für negative Effekte gegenüber, jeweils mit dem Ausmaß gering oder beträchtlich. Weiterhin ist zu beachten, dass für die Endpunktkategorien Morbidität

und gesundheitsbezogene Lebensqualität sich für verschiedenen Subgruppen ausschließlich negative Effekte zeigen, jeweils mit dem Ausmaß gering bis erheblich. Dies führt in der Gesamtbetrachtung zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit PD-L1-exprimierendem (CPS ≥ 1) metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Chemotherapie.

Tabelle 3: Pembrolizumab + Chemotherapie^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) ^c	Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU <i>oder</i> Radiochemotherapie mit Cisplatin \pm 5-FU (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region) <i>oder</i> Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie/Radiochemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^d
<p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</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 Patientinnen und Patienten, deren Krankheitsprogression frühestens 6 Monate nach Abschluss einer vorherigen kurativ intendierten Therapie auftrat, für eine platinhaltige Therapie infrage kommen [3].</p> <p>d. In die Studie KEYNOTE 048 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. Des Weiteren waren nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen eine vorherige systemische Therapie mit kurativer Intention bei Studienbeginn seit ≥ 6 Monaten abgeschlossen war und bei denen eine Progression erst ≥ 6 Monate nach Beendigung einer kurativ intendierten Therapie aufgetreten war.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.