

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.10.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie nach Wahl des Arztes als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich eine Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt ist.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie ^b	Patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes (vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation). Bei medikamentöser Therapie ist grundsätzlich der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Es wird davon ausgegangen, dass eine chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung mit kurativem Ansatz nicht angezeigt ist. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

Der pU benennt die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes als Vergleichstherapie und führt in seinen weiteren Beschreibungen aus, dass diese durch Methotrexat, Cetuximab und Docetaxel repräsentiert wird.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Für medikamentöse Therapien wird entsprechend der Festlegung des G-BA der Zulassungsstatus berücksichtigt.

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

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab wird die Studie KEYNOTE 040 herangezogen. Es handelt sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer Therapie nach Wahl des Arztes (Wahl aus den medikamentösen Therapieoptionen Methotrexat, Cetuximab oder Docetaxel, jeweils als Monotherapie).

In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (Mundhöhle, Mundrachen, unterer Teil des Rachens und Kehlkopf) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie eingeschlossen. Ein kurativer Behandlungsansatz sollte für diese Patientinnen und Patienten nicht mehr infrage kommen. Bei Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung mit einer platinbasierten Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierenden Stadium erhalten haben, musste eine Tumorprogression jederzeit während oder nach dieser Behandlung festgestellt worden sein. Bei Patientinnen und Patienten nach einer multimodalen platinbasierten Therapie (z. B. im lokal fortgeschrittenen Stadium) sollte eine Tumorprogression oder ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Therapie vorliegen.

Insgesamt wurden 495 Erwachsene im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab: N = 247) oder den Vergleichsarm (Therapie nach Wahl des Arztes: N = 248) randomisiert. Die Festlegung der Therapie nach Wahl des Arztes für den Fall der Zuteilung auf den Vergleichsarm erfolgte für Patientinnen und Patienten beider Studienarme bereits vor Randomisierung. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) (0 vs. 1), PD-L1-Status (stark positiv TPS ≥ 50 % vs. nicht stark positiv TPS < 50 %) und für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Karzinom des Mundrachens zusätzlich nach Humanes-Papillomavirus(HPV)-Status (positiv vs. negativ).

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Unter patientenrelevanten sekundären Endpunkten wurden Endpunkte zu Morbidität, zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 040

In der Studie KEYNOTE 040 wurden Erwachsene mit rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinomen in der Kopf-Hals-Region unabhängig von der PD-L1-Expression der Tumoren eingeschlossen. Für die Therapie dieser Patientinnen und Patienten standen den Ärztinnen und Ärzten 3 medikamentöse Monotherapien (Therapie nach Wahl des Arztes) zur Auswahl: Cetuximab, Docetaxel und Methotrexat.

Im Zuge der Zulassung wurde die Anwendung von Pembrolizumab zur Behandlung eines rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie ausschließlich auf Tumoren mit PD-L1-Expression ($\text{TPS} \geq 50\%$) beschränkt. Der Anteil der entsprechenden Patientengruppe beträgt mit 129 Patientinnen und Patienten ca. 26 % der gesamten Studienpopulation. Aufgrund der Zulassung bildet nur diese Teilpopulation (im vorliegenden Bericht als **TPS-Teilpopulation** bezeichnet) das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab ab und ist zunächst zu berücksichtigen.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung benannt. Diese Therapie umfasst vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation. Aus den 3 in der Studie zur Verfügung stehenden Therapieoptionen liegt nur für Methotrexat eine Zulassung als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Entsprechend sind nur diejenigen Patientinnen und Patienten für die Nutzenbewertung relevant, bei denen PD-L1-exprimierende Tumoren ($\text{TPS} \geq 50\%$) vorlagen und für die zusätzlich vor Randomisierung vom Prüfarzt eine Behandlung mit Methotrexat festgelegt wurde (**Methotrexat-Teilpopulation**). Sie umfasst mit 16 Erwachsenen im Interventionsarm sowie 21 Erwachsenen im Vergleichsarm 7,5 % der gesamten Studienpopulation.

Für die in der Studie untersuchte Population wird Methotrexat als eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes) gesehen.

Insgesamt ist aus obigen Ausführungen zu sehen, dass die Studie KEYNOTE 040 nicht explizit dazu angelegt war, die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu untersuchen. Aufgrund der sehr geringen Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Methotrexat-Teilpopulation sind die Ergebnisse dieser Teilpopulation der Studie sehr unpräzise.

Abweichend vom oben beschriebenen Vorgehen zieht der pU für seine Bewertung eine weitere Teilpopulation der Studie heran. Zusätzlich zu den Patientinnen und Patienten der Methotrexat-Teilpopulation schließt er diejenigen in seine Population ein, die aus seiner Sicht in begründeten Fällen Cetuximab oder Docetaxel erhielten. Die Ergebnisse für die Methotrexat-Teilpopulation legt der pU in Form von Subgruppenanalysen zum Merkmal Therapie nach Wahl des Arztes vor.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Für die Ergebnisse aller Endpunkte mit verwertbaren Daten wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtüberleben

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse des stratifizierten Cox-Modells herangezogen, welches dem im Studienbericht für die Gesamtpopulation prädefinierten Modell entspricht. Das Ergebnis für dieses Modell zeigt in der relevanten Methotrexat-Teilpopulation keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der vorliegenden Datensituation werden zur Unterstützung der Interpretation der Ergebnisse der Methotrexat-Teilpopulation – aufgrund der sehr kleinen Größe der relevanten Population und damit verbundener geringer Präzision der Effektschätzung – die Ergebnisse in der TPS-Teilpopulation betrachtet. Das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben für die TPS-Teilpopulation zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab.

In dieser spezifischen Datenkonstellation lässt sich aufgrund der Konsistenz der Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen zwischen der Methotrexat- und der TPS-Teilpopulation in der Gesamtschau qualitativ ableiten, dass es in der Methotrexat-Teilpopulation für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gibt. Das Ausmaß dieses Effekts ist jedoch nicht quantifizierbar.

Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat.

Morbidität

- Krankheitssymptomatik, gemessen mit European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30) (Symptomskalen)

Der Endpunkt Krankheitssymptomatik wird anhand folgender Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 gemessen: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung sowie Diarrhö. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen, definiert als Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert.

Für den Endpunkt der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 liefert der pU keine Effektschätzung, eine Aussage zum Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist daher nicht möglich. In weiteren eingeschlossenen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Endpunkte Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung sowie Diarrhö jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Krankheitssymptomatik, gemessen mit European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35 (EORTC QLQ-H&N35) (Symptomskalen)

Krankheitssymptomatik wird zusätzlich zu einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30 mit folgenden Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 gemessen: Schmerzen, Schluckprobleme, Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, klebriger Speichel, Husten und Krankheitsgefühl. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen, definiert als Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert.

Es zeigt sich in keiner der herangezogenen Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Gesundheitszustand erhoben über die European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS)

Für den mittels EQ-5D VAS erhobenen Endpunkt Gesundheitszustand liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala allgemeiner Gesundheitszustand)

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit der Skala allgemeiner Gesundheitszustand sowie den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, beinhaltet folgende Skalen: allgemeiner Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen, definiert als Abnahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert.

Es zeigt sich in keiner der eingeschlossenen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 oder in der Skala allgemeiner Gesundheitszustand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskalen)

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-H&N35, beinhaltet folgende Skalen: Probleme in der Öffentlichkeit zu essen,

Probleme mit Sozialkontakten und verminderte Sexualität. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen, definiert als Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert.

Es zeigt sich in keiner der eingeschlossenen Funktionsskalen des EORTC QLQ-H&N35 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- Schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liefert der pU keine Effektschätzung, in der Pembrolizumab-Gruppe wurde 1 Therapieabbruch wegen UEs dokumentiert, in der Methotrexat-Gruppe brachen 4 Personen die Behandlung wegen UEs ab. Es ergibt sich für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Immunvermittelte UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte UEs zeigt sich in der relevanten Methotrexat-Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der vorliegenden Datensituation wird zur Unterstützung der Interpretation der Ergebnisse der Methotrexat-Teilpopulation aufgrund der sehr kleinen Größe der relevanten Population und damit verbundener geringer Präzision der Effektschätzung die Ergebnisse in der TPS-Teilpopulation betrachtet. Das Ergebnis für den Endpunkt immunvermittelte UEs für die TPS-Teilpopulation zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Methotrexat- und der TPS-Teilpopulation lässt sich darauf schließen, dass es für den Endpunkt immunvermittelte UEs einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab gibt. Das Ausmaß dieses Effekts ist jedoch nicht quantifizierbar.

Es ergibt sich für den Endpunkt immunvermittelte UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat.

- Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

In der relevanten Methotrexat-Teilpopulation wurden insgesamt 3 schwerwiegende immunvermittelte UEs – alle im Pembrolizumab-Arm – dokumentiert. Schwere immunvermittelte

UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sind nicht aufgetreten. Es ergibt sich für die Endpunkte immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und immunvermittelte SUEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau der Ergebnisse der relevanten Methotrexat-Teilpopulation unter Berücksichtigung der Ergebnisse der TPS-Teilpopulation zeigen sich sowohl positive (Gesamtüberleben) als auch negative (immunvermittelte UEs) Effekte von Pembrolizumab gegenüber Methotrexat. Das Ausmaß dieser Effekte ist jeweils nicht quantifizierbar.

Insbesondere aufgrund der sehr kleinen Größe der relevanten Population sind die Ergebnisse der Studie, auch für weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, sehr unpräzise. In der Gesamtschau ist jedoch nicht davon auszugehen, dass potenzielle Nachteile in all diesen Endpunkten den Überlebensvorteil von Pembrolizumab infrage stellen bzw. aufwiegen können.

Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat.

Für Erwachsene, für die eine andere patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes geeignet ist, liegen keine Daten vor.

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

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie ^b	Patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes (vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation). Bei medikamentöser Therapie ist grundsätzlich der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^c
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Es wird davon ausgegangen, dass eine chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung mit kurativem Ansatz nicht angezeigt ist.</p> <p>c: In der relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 040 wurde Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat untersucht. In der Studie waren 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 \geq 2 übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>		

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