

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 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) ^b	<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. 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>b. 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-Fluorouracil (5-FU) oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung durch den G-BA. Die Vergleichstherapie wird im Folgenden als Cetuximab + Chemotherapie bezeichnet.

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 301 (Pembrolizumab) 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 (257 im Pembrolizumab-Arm bzw. 255 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 unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Verzerrungspotenzial

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 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 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 Patienten/Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis) 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. Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven zu diesem Endpunkt ist auffällig, dass die Kaplan-Meier-Kurven einen sich kreuzenden Verlauf aufweisen: Dabei zeigt sich im Pembrolizumab-Arm in den ersten 7 Monaten ein stärkerer Abfall der Kaplan-Meier-Kurve als im Cetuximab + Chemotherapiearm. Etwa 8 Monate nach Studienbeginn kreuzen sich die Kaplan-Meier-Kurven, erst anschließend kommt der Vorteil für Pembrolizumab zustande. Dies deutet darauf hin, dass möglicherweise eine Effektmodifikation vorliegt.

Bei der Untersuchung von Subgruppen zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstatus. Kaplan-Meier-Kurven für die entsprechenden Subgruppen liegen im Dossier nicht vor.

Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Erwachsene mit einer metastasierenden Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Erwachsene mit einer (nicht resezierbaren) rezidivierenden Erkrankung zeigt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 [EORTC QLQ-C30] und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35 [EORTC QLQ-H&N35])

Für die Symptomatik, erhoben anhand der Symptomskalen des krebsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 und des für Kopf- und Halstumoren spezifischen Instruments EORTC QLQ-H&N35, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist 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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus) und EORT QLQ-H&N35 (Funktionsskalen)

Für gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krebsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 und des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskalen), liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen**Schwerwiegende UEs (SUEs)**

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

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

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

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor. Dabei wird nur die Subgruppe der Patientinnen und Patienten der Region Europa berücksichtigt, da diese für die vorliegende Nutzenbewertung maßgeblich ist. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Spezifische UEs

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

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

Paronychie sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Paronychie sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Pembrolizumab. Trotz des hohen Verzerrungspotenzials wird bei diesen Endpunkten auf eine Herabstufung der Ergebnissicherheit verzichtet. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Asthenie, Schwindelgefühl, Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3), Schleimhautentzündung (CTCAE-Grad ≥ 3), Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Hypomagnesiämie (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Asthenie, Schwindelgefühl, Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3), Schleimhautentzündung (CTCAE-Grad ≥ 3), Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Hypomagnesiämie (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Cetuximab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Cetuximab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab 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 des Wirkstoffs Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich mehrere positive Effekte, teilweise nur für Subgruppen, und ein negativer Effekt, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt bzw. Hinweis und mit unterschiedlichem Ausmaß.

Die positiven Effekte im Gesamtüberleben zeigen sich nur bei Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt nach dem Krankheitsstatus.

Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung

Für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierenden Krankheitsstatus zeigen sich positive Effekte im Gesamtüberleben. Für die Subgruppen liegen keine Kaplan-Meier-Kurven vor welche jedoch zur Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens notwendig sind. Grund hierfür ist der sich kreuzende Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben der Gesamtpopulation. Inwiefern das Merkmal Krankheitsstatus einen erklärenden Faktor für diesen Verlauf darstellt, bleibt – basierend auf den vorgelegten Daten – unklar und somit auch, ob das dargestellte Hazard Ratio (HR) den Effekt im gesamten Beobachtungszeitraum adäquat abbildet. Aus diesem Grund ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung nicht quantifizierbar.

Für Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung zeigen sich zudem weitere positive Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen und nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen, teilweise mit dem Ausmaß erheblich. Diesen positiven Effekten steht ein höherer Schaden mit dem Ausmaß gering in dem spezifischen UE schwere Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3) gegenüber. Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für Symptomatik liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor.

Insgesamt überwiegen die positiven Effekte, die durch den negativen Effekt nicht infrage gestellt werden. Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber (aufgrund der Vorteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen) mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Patientinnen und Patienten mit rezidivierender Erkrankung

Für Patientinnen und Patienten mit einem (nicht resezierbaren) rezidivierenden Krankheitsstatus zeigen sich positive Effekte, jedoch ausschließlich in den Endpunktkategorien schwerwiegende /

schwere Nebenwirkungen und nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Diesen positiven Effekten steht (wie auch bei Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung) ein höherer Schaden mit dem Ausmaß gering in dem spezifischen UE schwere Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3) gegenüber. Zudem ist zu beachten, dass für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für Symptomatik keine verwertbaren Ergebnisse vorliegen.

Insgesamt ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem Krankheitsstatus ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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
Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) ^b	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)	
mit metastasierendem Krankheitsstatus	<i>oder</i> Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionstherapie mit anschließender Strahlentherapie/Radiochemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen ^c
mit rezidivierendem Krankheitsstatus		Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c

a. 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.

b. 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].

c. 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.

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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