



Deutsche Gesellschaft für
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde,
Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., Bonn

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-
Ohren-Heilkunde,
Kopf- und Hals-Chirurgie, e.V.

Friedrich-Wilhelm-Str. 2

53113 Berlin

Tel. 0228 923 922-0

Fax 0228 923 922-10

info@hno.org



Hauptstadtbüro der DGHO

Alexanderplatz 1

10178 Berlin

Tel. 030.27 87 60 89 0

Fax 030 27 87 60 89 18

info@dgho.de

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

22. September 2017

Gemeinsame Stellungnahme von DGHO und DGHNO zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab

(neues Anwendungsgebiet, Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs)

veröffentlicht am 1. September 2017

Vorgangsnummer 2017-06-01-D-291

IQWiG Bericht Nr. 533

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nivolumab (Opdivof®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab bei Plattenepithelkarzinomen ist die erste frühe Nutzenbewertung zur medikamentösen Tumortherapie in dieser onkologischen Indikation. Nivolumab ist zugelassen für Patienten mit Progress während oder nach einer Platin-basierten Chemotherapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	weitere Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
keine	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (Chemotherapie, Strahlentherapie und / oder Operation)	beträchtlich	Hinweis	Progress während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie	beträchtlich	Hinweis
				Progress mehr als 6 Monate nach einer platinbasierten Therapie	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Prognose von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs im Progress während oder nach einer Platin-basierten Chemotherapie ist schlecht.
- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht unseren Therapieempfehlungen. Die Cetuximab-Monotherapie ist eine im Off-Label-Use weit verbreitete Zweitlinientherapie, auch Docetaxel wird in der Monotherapie eingesetzt.
- Grundlage der Nutzenbewertung ist eine randomisierte Phase-III-Studie, in die nur Patienten mit Platinrefraktärität oder Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Platin-basierter Chemotherapie eingeschlossen werden.
- Nivolumab führt gegenüber Monochemo- bzw. Anti-EGFR-Antikörpertherapie zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, zu einer Erhöhung der Überlebensrate nach einem Jahr sowie zu einer Steigerung der Remissionsrate.
- Nivolumab stabilisiert Allgemeinzustand und Lebensqualität, während Patienten im Kontrollarm eine rasche Verschlechterung erleiden.
- Die Nebenwirkungsrate ist niedrig, schwere Nebenwirkungen sind seltener als im Kontroll-Arm.

Nivolumab ist das erste Arzneimittel, das die Überlebenszeit von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs im Progress während oder nach einer Platin-basierten Chemotherapie verlängert und die Lebensqualität stabilisiert.

2. Einleitung

Unter dem Begriff „Kopf-Hals-Tumore“ wird eine Vielzahl sehr unterschiedlicher Malignome im Bereich des Kopfes (unter Ausschluss des Gehirns) und des Halses zusammengefasst. Dazu gehören Krebserkrankungen von Lippen, Mundboden, Mundhöhle, Zahnfleisch, Zunge, Gaumen, Speicheldrüsen, Rachen, Nasenhöhle und Nasennebenhöhle, Kehlkopf sowie Mittelohr. Über 90% der Malignome sind Plattenepithelkarzinome, etwa 5% Adenokarzinome. Weitere histologische Diagnosen sind Lymphome, Sarkome u. a.

Bösartige Tumore des Kopf-Hals-Bereichs sind häufig und stehen weltweit an 6. Stelle in der Krebshäufigkeit. In Deutschland erkrankten im Jahr etwa 12.940 Patienten, für das Jahr wurden 14.200 Neuerkrankungen erwartet [1]. Männer erkranken häufiger. Ihr mittleres Erkrankungsalter liegt bei 62 Jahren, für Frauen bei 66 Jahren. Die Erkrankungs- und Sterberaten für Krebserkrankungen von Mundhöhle und Rachen haben sich seit dem Jahr 2000 nicht wesentlich verändert. Die Sterblichkeit ist bei Männern leicht rückläufig, während bei den Frauen die Inzidenz geringfügig ansteigt. Hauptrisikofaktoren sind Rauchen und Alkoholabusus, ein weiterer Risikofaktor ist die Infektion mit dem Human Papillomvirus (HPV), identifizierbar durch Nachweis einer p16-Expression im Tumorgewebe.

Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Bei den meisten Patienten wird der Primärtumor operativ entfernt. Alternativ und ergänzend steht die Radiatio als lokale Therapiemaßnahme zur Verfügung [2]. Die medikamentöse Tumorthherapie ist bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen indiziert.

3. Stand des Wissens

Trotz optimaler Lokalthherapie erleiden viele Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich ein Rezidiv oder werden primär im metastasierten Stadium diagnostiziert. Basis der medikamentösen Erstlinientherapie sind Platinderivate. Die Kombination mit dem Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab verlängert die Überlebenszeit gegenüber alleiniger Chemotherapie.

Patienten im frühem Rezidiv nach einer Platin-basierten Chemotherapie oder Platinrefraktärität haben eine ungünstige Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von 6 Monaten oder kürzer.

Eine neue Therapieoption ist die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren. Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Nivolumab blockiert die PD-1/PD-L vermittelte Inhibition aktivierter T-Zellen und verstärkt die autologe Immunreaktion. Klinische Studien zeigen Wirksamkeit bei vielen Tumorentitäten. Mögliche Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie mit Anti-PD-1-Antikörpern sind die Expression von PD-L1 und die Anzahl genetischer Aberrationen mit Bildung von immunogenen Neoantigenen.

Daten von Phase-III-Studien in der Zweitlinientherapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Zweitlinientherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs

Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Vermorken, 2007 [3]	-	Cetuximab	103	13	2,3	5,9
Machiels, 2011 [4]	Best Supportive Care	Zalutumumab	286	1 vs 1 ⁶ n. s. ⁸	2,1 vs 2,5 0,63 ⁷ p = 0,0012	5,2 vs 6,7 0,77 p = 0,0648
Argiris, 2013 [5]	Docetaxel	Docetaxel +	270	6,2 vs 12,5	2,1 vs 3,5	6,0 vs 7,3

		Gefitinib			n. s.	n. s.
Machiels, 2015 [6]	Methotrexat	Afatinib	483	5,6 vs 10,2	1,7 vs 2,6 0,80 p = 0,030	6,0 vs 6,8 n. s.
Ferris, 2016 [7]	Monotherapie (Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab)	Nivolumab	361	5,8 vs 13,3	2,3 vs 2,0 n. s.	5,1 vs 7,5 0,70 p = 0,01
Dossier des pU	Methotrexat	Nivolumab	171			4,4 vs 7,5 0,62 p = 0,008
Bauml, 2017 [8]	-	Pembrolizumab	171	19	2,1	8,0

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Kontrolle; ⁸ n.s. – nicht signifikant;

Aufgrund dieser Studiendaten wurden Immuncheckpoint-Inhibitoren für die Therapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs in der Zweitlinie zugelassen, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Zulassung von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs

Arzneimittel	Handelsname	Zulassung	Applikation	Dosis	Intervall
Nivolumab	Opdivo®	FDA 11/2016 EMA 5/2016	intravenös	3 mg/kg KG	alle 2 Wochen
Pembrolizumab	Keytruda®	FDA 8/2016	intravenös	200 mg	alle 3 Wochen

4. Dossier und Bewertung von Nivolumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Vom G-BA wurde eine patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht dem praktischen Vorgehen. Allerdings ist von den drei in der Zulassungsstudie vorgesehenen Arzneimitteln in Deutschland nur Methotrexat als Monotherapie in dieser Indikation zugelassen. Docetaxel ist in Kombination zugelassen, wird aber in der Praxis auch als Monotherapie angewandt. Auch Cetuximab ist in Deutschland nur in Kombination zugelassen.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist CheckMate 141, eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie zum Vergleich von Nivolumab versus einer Monochemotherapie. 47% der Patienten kamen aus Europa, deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Primärer Endpunkt war das

Gesamtüberleben. Der pharmazeutische Unternehmer legt zusätzlich eine Subgruppen-Analyse für Patienten mit Methotrexat als Vergleichstherapie vor.

Die Ergebnisse zum primären Endpunkt wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7], die Ergebnisse zum Patient-Reported-Outcome separat [9].

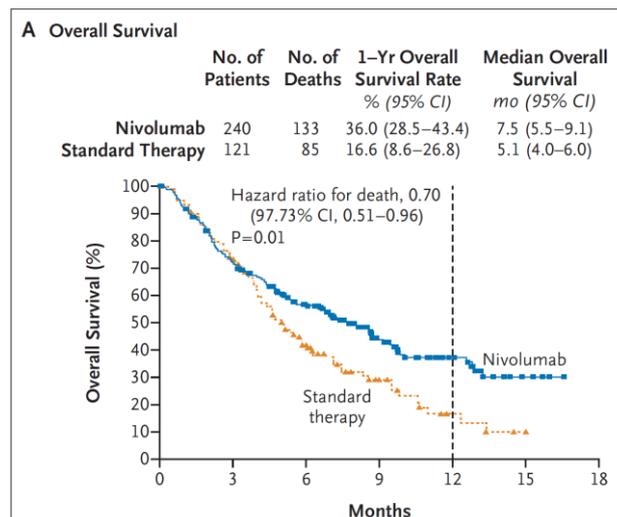
4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs nach Therapie mit Platin-basierter Chemotherapie. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war mit **7,5** Monaten unter Nivolumab versus **5,1** Monaten im Kontroll-Arm statistisch signifikant verlängert. Der Hazard Ratio liegt bei **0,70**. Auch in der Subgruppe der Methotrexat-Patienten ist der Unterschied signifikant.

Perspektivisch ist besonders relevant, dass eine klinisch relevante Gruppe von Patienten unter Nivolumab nach 1 Jahr lebt, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Gesamtüberleben unter Nivolumab bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs [7]



Der Grad der Expression von PD-L1 war in der Zulassungsstudie nicht relevant für den Studieneinschluss. Eine exploratorische Subgruppenanalyse ergab für Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ einen Hazard Ratio von 0,55. Auch Patienten mit p16-Expression, d. h. einem HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinom hatten eine längere Überlebenszeit mit einem Median von 9,1 Monaten [7].

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben wurde durch Nivolumab nicht signifikant verlängert, lag im Median sogar unterhalb dem Kontroll-Arm. Allerdings kreuzen sich die Kurven und zeigen nach 6 Monaten eine Rate des progressionsfreien Überlebens von 19,7% im Nivolumab- versus 9,9% im Kontroll-Arm. Die Remissionsrate war im Nivolumab-Arm höher (**5,8%** versus **13,3%**). In der Subgruppen-Analyse des pharmazeutischen Unternehmers mit dem Methotrexat-Kontrollarm fehlen diese relevanten Daten zur Morbidität.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Krankheitsbezogene Symptome wurden mittels des allgemeinen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und organbezogenen Fragebogens EORTC QLQ-H&N35 erhoben. Dabei zeigte sich in der Kontrollgruppe eine rasche Verschlechterung des Allgemeinzustands, gemessen in 8 von 15 Bereichen im QLQ-C30 und in 8 von 18 Bereichen im QLQ-H&N35. Diese Verschlechterungen traten nicht unter Nivolumab auf.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten seltener im Nivolumab- als im Kontroll-Arm auf (**13,1%** versus **35,1%**). Die häufigsten Nebenwirkungen unter Nivolumab waren Fatigue (14%), Übelkeit (8,5%), Exanthem (7,6%), Appetitlosigkeit (7,2%), Pruritus (7,2%), Diarrhöe (6,8%), Anämie (5,1%) und endokrin (gesamt 7,6%). Diese Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Bericht setzt sich theoretisch mit der Vergleichstherapie auseinander. Inhaltlich relevante Themen wie die Ätiologie der Erkrankung (HPV-Infektion), PD-L1-Expression und die reale Versorgung der Patienten werden nicht kritisch thematisiert.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs im Therapieversagen während oder nach einer Platin-basierter Chemotherapie ist sehr schlecht. Verschiedene Ansätze der letzten 15 Jahre mit Zytostatika oder gezielter Therapie haben die Überlebenszeit nicht verlängert.

Auf diesem Hintergrund sind die Daten zu Nivolumab besonders relevant. Dieser Immuncheckpoint-Inhibitor verlängert die Überlebenszeit, erhöht vor allem die Überlebensrate nach 1 Jahr und verhindert die rasche Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Patienten. In einer nicht-randomisierten Studie zeigen sich sehr ähnliche Ergebnisse auch unter Pembrolizumab.

Trotz der sorgfältig durchgeführten Phase-III-Studie bleiben Fragen offen:

- Relevanz der PD-L1 Expression
- besondere Wirksamkeit bei Patienten mit HPV-assoziiertem Plattenepithelkarzinom
- Wirksamkeit bei Patienten mit einem Rezidiv >6 Monate nach Platin-basierter Therapie

Die zurzeit laufenden Studien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms und in der adjuvanten Therapie bei Hochrisikopatienten werden die Indikationen zur Immuntherapie möglicherweise rasch ändern.

5. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms., AWMF 2012. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007_100OLI_S3_Mundhoehlenkarzinom_122012-verlaengert.pdf

3. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R et al.: Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. J Clin Oncol 25:2171-2177, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2006.06.7447](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.7447)
4. Machiels JP, Subramanian S, Ruzsa A et al: Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy: an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 12:333-343, 2011. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70034-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70034-1)
5. Argiris A, Ghebremichael M, Gilbert J et al.: Phase III randomized, placebo-controlled trial of docetaxel with or without gefitinib in recurrent or metastatic head and neck cancer: an eastern cooperative oncology group trial. J Clin Oncol 31:1405-1414, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.45.4272](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.4272)
6. Machiels JP, Haddad RI, Fayette J et al.: Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 16:583-594, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)70124-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70124-5)
7. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J et al.: Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 375:1856-1867, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1602252](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252)
8. Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG et al.: Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. J Clin Oncol 35:1542-1549, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2016.70.1524](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.1524)
9. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G Jr et al.: Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:1104-1115, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30421-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30421-7)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Andreas Dietz (Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Leipzig), Prof. Dr. Ulrich Keilholz, (Charité Comprehensive Cancer Center, Universitätsmedizin Berlin) und Prof. Dr. Georg Maschmeyer (Klinikum Ernst von Bergmann, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Potsdam) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

für die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie, e.V.



Prof. Dr. med. Andreas Dietz

für die DGHO



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand